



Н.в. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchyonye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXVIII • № 1 • 2021

SAINT PETERSBURG
2021

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени академика И. П. ПАВЛОВА

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXVIII • № 1 • 2021

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2021

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – Багненко Сергей Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора –

Звартау Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, директор института фармакологии им. А. В. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушин Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь – Хрусталеv Максим Борисович, кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аль-Шукри Сальман Хасунович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранцевич Евгений Робертович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беженарь Виталий Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Витрищак Алина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дулаев Александр Кайсинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, руководитель отдела абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Исаева Елена Рудольфовна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Клюковкин Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Корольков Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лиюзов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Мельникова Елена Валентиновна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача СПбГБУЗ «Городская больница № 26», руководитель Регионального сосудистого центра, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ в СЗФО, Санкт-Петербург, Россия

Незнов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент МАН ВШ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Потапчук Алла Аскольдовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», заведующий лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резник Олег Николаевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Рыбакова Маргарита Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семёнов Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии общей с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Смирнов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, директор НИИ нефрологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тец Виктор Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томсон Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Толоян Арег Артемович – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Черебилло Владислав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии, заслуженный врач России, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Яременко Андрей Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Yekaterina Zueva – M. D., Ph. D., D. Sci (Med.), Senior Researcher, Ariel University, Israel

Dr. Igor Jouline – Joint Faculty Professor, Department of Microbiology; Distinguished Scientist, Oak Ridge National Laboratory, University of Tennessee

Э. К. Айламазян – акад. РАН (Санкт-Петербург)

Ю. С. Астахов – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

В. Л. Быков – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

А. А. Воробьев – акад. РАН (Москва)

Г. И. Воробьев – акад. РАН (Москва)

А. М. Дыгай – д-р мед. наук, проф. (Томск)

Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

М. Т. Луценко – д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

Л. В. Поташов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

М. Р. Сапин – акад. РАН (Москва)

С. Б. Середенин – акад. РАН (Москва)

А. А. Скоромец – акад. РАН (Санкт-Петербург)

М. М. Соловьев – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

А. С. Тиганов – акад. РАН (Москва)

И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

Н. А. Яицкий – акад. РАН (Санкт-Петербург)

Г. Г. Лежава – д-р мед. наук, проф. (Тбилиси)

Jan M. van Ree (Нидерланды)

F. De Rosa (Италия)

George E. Woody (США)

James A. Hoxie (США)

Ian Frank (США)

A. Zander (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko, Dr. Sci. (Med.), prof.
Academician, Russian Academy of Sciences

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), prof.

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

Assistant Editor –

M. B. Khrustalev, Cand. Sci. (Med.)

S. Kh. Al-Shukri – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. I. Baranova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Barantsevich – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. F. Bezhenar – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Vitrischak – Cand. Sci. (Med.)
N. I. Vishniakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zakharenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. M. Ilkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Isaeva – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. B. Jouline – Cand. Sci. (Biol.)
Ye. E. Zueva – Dr. Sci. (Med.)
S. A. Karpischenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. S. Klyukovkin – Dr. Sci. (Med.)
A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)
D. A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. V. Melnikova – Dr. Sci. (Med.)
N. G. Neznanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. N. Petrishchev – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Potapchuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. N. Pchelina – Dr. Sci. (Biol.)
O. N. Reznik – Dr. Sci. (Med.)
M. G. Rybakova – Dr. Sci. (Med.), prof.
D. Yu. Semjonov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. V. Smirnov – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. V. Tez – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. V. Tomson – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Totolian – Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences
V. I. Trofimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. U. Cherebillo – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. V. Shliakhto – Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences
A. I. Yarjomenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

EDITORIAL COUNCIL

E. K. Ailamazyan – Academician, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
Yu. S. Astakhov – prof. (Saint Petersburg)
V. L. Bykov – prof. (Saint Petersburg)
A. A. Vorobjov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
G. I. Vorobjov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
A. M. Dygai – prof. (Tomsk)
N. V. Kornilov – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
M. T. Lytsenko – prof. (Blagoveshchensk)
L. V. Potashov – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
M. R. Sapin – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)
A. A. Scoromets – academician RAS
(Saint Petersburg)
M. M. Solovjov – prof. (Saint Petersburg)
A. S. Tiganov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
I. S. Freidlin – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
N. A. Yaitsky – Academician, Russian Academy
of Sciences (Saint Petersburg)
G. G. Lezhava – prof. (Tbilisi)
Jan M. van Ree (Netherlands)
F. De Rosa (Italy)
George E. Woody (USA)
James A. Hoxie (USA)
Ian Frank (USA)
A. Zander (Germany)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

Исторический материал

Карташев И. В., Карташев А. В.

К ВОПРОСУ О СУДЬБАХ ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ И СТУДЕНТОВ 1-го ЛЕНИНГРАДСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ 9

Обзоры и лекции

Стрельцова А. А., Гудкова А. Я.

АПИКАЛЬНАЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ (обзор литературы)17

Оригинальные работы

Меркурьева П. И., Богатенкова Ю. Д., Вознюк И. А., Сорокоумов В. А., Попов Е. А.

РЕЗУЛЬТАТЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ЭМБОЛИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И НЕУТОЧНЕННЫМ ИСТОЧНИКОМ ЭМБОЛИИ23

Беляева О. Д., Бровин Д. Л., Беркович О. А., Каронова Т. Л., Корельская Н. А.

СВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С РИСКОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН32

Щепкина Е. А., Лебедев И. В., Соломин Л. Н., Корчагин К. Л., Сабиров Ф. К., Парфеев Д. Г.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УДЛИНЕНИЯ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПО ИЛИЗАРОВУ И «ПОВЕРХ» ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО СТЕРЖНЯ40

Ионин В. А., Близнюк О. И., Павлова В. А., Баранова Е. И.

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ СНИЖЕННЫХ ДОЗ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ52

В помощь практическому врачу

Кожухова Е. А., Кожевникова И. Л., Николаенко С. Л., Иващенко В. Д.

СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ДИЗЕНТЕРИИ У БЕРЕМЕННОЙ62

Правила для авторов69

CONTENTS

Historical materials

Kartashev I. V., Kartashev A. V.

ON THE FATE OF TEACHERS AND STUDENTS OF THE FIRST MEDICAL INSTITUTE OF LENINGRAD DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR	9
--	---

Reviews and lectures

Streltsova A. A., Gudkova A. Ya.

APICAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: CONTEMPORARY VIEW ON THE PREVALENCE, CLINICAL PROFILE, DIAGNOSTIC AND TREATMEN (review of literature).....	17
---	----

Original papers

Merkureva P. I., Bogatenkova Ju. D., Voznyuk I. A., Sorokoumov V. A., Popov E. A.

RESULTS OF SPECIALIZED OUTPATIENT FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH EMBOLIC STROKE OF UNDETERMINED SOURCE.....	23
--	----

Belyaeva O. D., Brovin D. L., Berkovich O. A., Karonova T. L., Korelskaya N. A.

INTERACTION OF HIGH-MOLECULAR-WEIGHT ADIPONECTIN CONCENTRATION IN BLOOD SERUM WITH THE RISK OF METABOLIC SYNDROME IN WOMEN	32
---	----

Shchepkina E. A., Lebedkov I. V., Solomin L. N., Korchagin K. L., Sabirov F. K., Parfeev D. G.

LOWER LIMBS LENGTHENING OVER THE INTRAMEDULLARY NAIL VERSUS LENGTHENING BY ILIZAROV TECHNIQUE	40
--	----

Ionin V. A., Bliznyuk O. I., Pavlova V. A., Baranova E. I.

FACTORS ASSOCIATED WITH INAPPROPRIATE REDUCED DOSES OF NON-VITAMIN K ANTAGONIST ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION	52
---	----

Practical guidelines

Kozhukhova E. A., Kozhevnikova I. L., Nikolaenko S. L., Ivaschenko V. D.

SEVERE COMPLICATED SHIGELLOSIS CASE DEVELOPED BY YOUNG PREGNANT WOMAN	62
--	----

Regulations for authors	69
-------------------------------	----



© СС © И. В. Карташев, А. В. Карташев, 2021
УДК 378.961 (470.23-2) : 93/94 «1941/45»
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-9-16

И. В. Карташев*, А. В. Карташев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь, Россия

К ВОПРОСУ О СУДЬБАХ ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ И СТУДЕНТОВ 1-го ЛЕНИНГРАДСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

Поступила в редакцию 11.03.2021 г.; принята к печати 26.04.2021 г.

Резюме

Целью статьи является восполнение отдельных пробелов в информации о судьбах преподавателей и студентов 1-го Ленинградского медицинского института в годы Великой Отечественной войны. В качестве источниковой базы используются новый архивный материал, источники личного происхождения в виде воспоминаний очевидцев описываемых событий, а также комплекс опубликованных ранее документов и материалов, касающихся темы статьи. Результаты исследования дополняют картину функционирования института в условиях блокады Ленинграда, во время его частичной эвакуации в тыловые районы страны, уточняют судьбы ряда сотрудников и студентов вуза.

Ключевые слова: 1-й Ленинградский медицинский институт, Великая Отечественная война, блокада, эвакуация, Кисловодск, оккупация, выживание, Холокост

Для цитирования: Карташев И. В., Карташев А. В. К вопросу о судьбах преподавателей и студентов 1-го Ленинградского медицинского института в годы Великой Отечественной войны. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(1):9–16. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-9-16.

* **Автор для связи:** Игорь Владимирович Карташев, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: kartashev_iv@mail.ru.

Igor V. Kartashev*, Andrey V. Kartashev

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

ON THE FATE OF TEACHERS AND STUDENTS OF THE FIRST MEDICAL INSTITUTE OF LENINGRAD DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR

Received 11.03.2021; accepted 26.04.2021

Summary

The OBJECTIVE of the article was to fill in some gaps in the information about the fate of teachers and students of The First Medical Institute of Leningrad during the Great Patriotic War. The source base of the research was the new archival material discovered by the authors, sources of personal origin in the form of recollections of eyewitnesses of the described events, as well as a set of previously published documents and materials related to the topic of the article. The results of the study added the picture of the functioning of the Institute under the Leningrad Blockade, its partial evacuation to the rear areas of the country, clarified the fate of a number of employees and students of the Institute.

Keywords: The First Medical Institute of Leningrad, Great Patriotic War, blockade, evacuation, Kislovodsk, occupation, survival, Holocaust

For citation: Kartashev I. V., Kartashev A. V. On the fate of teachers and students of the First Medical Institute of Leningrad during the Great Patriotic War. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(1):9–16. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-9-16.

* **Corresponding author:** Igor V. Kartashev, Stavropol State Medical University, 310, Mira str., Stavropol, Russia. E-mail: kartashev_iv@mail.ru.

Героическое прошлое советского народа, отстоявшего мир и независимость своей страны и победившего немецкий нацизм, постоянно находилось в фокусе внимания российских историков и краеведов. Однако вопросы выживания людей в условиях оккупации открылись для изучения относительно недавно. Суровая правда о войне, обратной ее стороне делает картину трагедии советского народа более полной и объективной. В этой связи особый интерес представляют вопросы выживания коллектива 1-го Ленинградского медицинского института (1-го ЛМИ) в условиях блокады, судьбы преподавателей и студентов, оказавшихся в оккупированном Кисловодске в 1942–1943 гг.

Исследование истории 1-го ЛМИ в период Великой Отечественной войны занимало значительное место в работах отечественных историков. Специалисты рассматривали различные аспекты его деятельности в условиях блокады Ленинграда, эвакуацию части коллектива и учащихся 1-го ЛМИ на Северный Кавказ, попытки организации работы медицинского вуза в Кисловодске накануне и во время гитлеровской оккупации, повторную эвакуацию группы преподавателей и ученых в Красноярск, завершившуюся созданием Красноярского медицинского института [1–4].

В своих работах мы уже затрагивали вопросы истории 1-го ЛМИ, связанные с периодом работы его филиала в Кисловодске [5, 6]. Важное значение для исследования рассматриваемой проблематики имело проведение в Ставропольском государственном медицинском университете (СтГМУ) Международной научно-практической конференции «Уроки Холокоста и оккупации: судьбы медицинских работников и практики выживания на территориях СССР». Ряд представленных на конференции докладов был посвящен работе 1-го ЛМИ в оккупированном Кисловодске [7], функционированию в городе больницы Красного Креста [8], в которой, спасая раненых советских воинов и рискуя собственной жизнью, героически трудились во время оккупации и сотрудники института, а также судьбам отдельных представителей ленинградской медицинской школы [9]. Изучение вопросов медицинского образования в годы Великой Отечественной войны позволило нам обнаружить новый архивный материал и источники личного происхождения в виде воспоминаний очевидцев, а также малоизвестные публикации ученых-физиков, которые стали побудительным мотивом для написания данной статьи. **Целью** ее является восполнение отдельных пробелов в судьбах сотрудников и студентов 1-го ЛМИ в годы войны.

Из материалов ранее проводившихся исследований известно, что с началом Великой Отечественной войны многие преподаватели и медицинский персонал клинических кафедр вуза ушли на фронт, помещения клиник были переоборудованы под военные госпитали. Студенты института, как и

все трудоспособное население города, в конце лета 1941 г. работали на строительстве оборонительных сооружений. С сентября, когда город начал подвергаться регулярным артиллерийским обстрелам и налетам вражеской авиации, учебные корпуса и клиники института стали объектами ударов немецкой авиации и артиллерии. Из-за многочисленных повреждений инженерных коммуникаций, нехватки транспорта и топлива ухудшилась работа систем жизнеобеспечения, в городе начал ощущаться голод. Несмотря на тяжелую обстановку, учебный процесс в институте не прекращался. Но в ноябре 1941 г. ситуация в заблокированном противником городе резко ухудшилась.

В. П. Бякина и И. В. Зимин [1] пишут о том, что в блокадном городе вместе со всеми остальными жителями умирали раненые, студенты и преподаватели 1-го ЛМИ. Приказом директора института от 19 января 1942 г. на кафедре токсикологии был открыт стационар для сотрудников института с тяжелой формой алиментарной дистрофии. В конце января смертность в клиниках института возросла до 30 %. 30 января 1942 г. в возрасте 76 лет ушел из жизни один из старейших профессоров вуза Алексей Алексеевич Лихачев. Его труп без гроба лежал в конференц-зале на овальном столе, завернутый в простыню. В газете «Путь» [10] отмечено, что 20 января 1942 г. умерла сотрудница библиотеки института Е. К. Порембская, в общежитии погибли 20 студентов института. В январе-марте 1942 г. на кафедре гигиены от голода скончались трое сотрудников — Лойбман, Кудрявцева и Иванова.

Во время блокады и эвакуации погибли и многие другие сотрудники 1-го ЛМИ. Среди них были преподаватели кафедры физики: доцент А. Г. Рзянкин, выехавший из Ленинграда в Кисловодск вместе с частью сотрудников и студентов, и преподаватель О. В. Лосев, умерший от истощения в госпитале института в январе 1942 г. До сих пор остается не выясненной до конца судьба заведующего кафедрой физики профессора С. М. Токмачева, следы которого потерялись в оккупированном Кисловодске. К сожалению, научные труды этих ученых, имевшие важное практическое, и даже оборонное, значение, были во многом утрачены для отечественной и мировой науки.

Олег Владимирович Лосев (1903–1942) — исследователь свойств полупроводников, изобретатель генерирующего кристаллического детектора, открывший электролюминесценцию полупроводникового перехода. С 1920 по 1928 г. он работал в Нижегородской радиолaborатории, где его руководителем был профессор В. К. Лебединский. После закрытия лаборатории в декабре 1928 г. Олег Владимирович с другими сотрудниками переехал в Ленинград, где до июля 1937 г. работал в Центральной радиолaborатории треста заводов слаботочной электропромышленности, научным руководителем которой был М. А. Бонч-Бруевич.

Одновременно с 1929 по 1933 г. по приглашению академика А. Ф. Иоффе занимался исследованиями в лаборатории Ленинградского физико-технического института [11]. В феврале 1937 г. он устроился на работу в 1-й ЛМИ на должность ассистента кафедры физики. Совместно со своим коллегой и другом А. Г. Рзянкиным он создал при кафедре физики исследовательскую высокочастотную лабораторию, в которой им удавалось осуществлять достаточно сложные эксперименты [12]. В 1938 г. при поддержке профессора Б. А. Остроумова и академика А. Ф. Иоффе по совокупности опубликованных работ О. В. Лосеву была присуждена ученая степень кандидата физико-математических наук. Это позволило Лосеву, сдавшему выпускные экзамены в Нижегородском университете, но не выполнившему все формальные процедуры и не получившему диплом о высшем образовании, с осени 1938 г. преподавать физику студентам-медикам, не оставляя при этом научной работы [13].

Помимо преподавательской деятельности, О. В. Лосев консультировал работников медицинских кафедр института по вопросам работы усилительных установок для практических занятий в области физиологии и биологии [14]. Кроме того, Лосевым был организован кружок «Электронные явления на службе медицины», который дал возможность участвовать в научной работе кафедры студенческому активу. Кружок действовал вплоть до эвакуации части института в Кисловодск в апреле 1942 г.

С началом войны О. В. Лосев остался в Ленинграде, решив эвакуировать из города родителей. Но отправить к родственникам в Ворошиловск (ныне — Ставрополь) удалось только отца — мать не оставила сына в прифронтовом городе [13]. Сам Лосев планировал завершить исследование фоточувствительности некоторых сплавов кремния, в то же время он стал активно заниматься работами по военно-медицинской тематике. Совместно с А. Г. Рзянкиным и начальником пожарной охраны института он разработал систему сигнализации, регистрирующую на повышение температуры и обрыв сети в случае возникновения пожара. Кроме того, Лосев разработал и изготовил своими руками портативный прибор, позволяющий обнаруживать металлические предметы (пули, осколки) в ранах [12].

Большую пользу науке могли принести работы О. В. Лосева в области электрокардиологии. Сохранились сведения о том, что, экспериментируя на себе, он заставлял сердце синхронно сокращаться в такт с внешними электрическими импульсами [15]. Следует отметить, что первые имплантации кардиостимуляторов в стране были проведены лишь в начале 1960-х гг. [16].

В письме известному физику В. П. Жузе в ноябре 1941 г. О. В. Лосев отмечал, что закончил работу над статьей о полупроводниках и сожалел о невозможности вывезти всю семью из Ленин-

града. Считая свою помощь фронту недостаточной, он стал донором и неоднократно сдавал кровь для спасения защитников города [17]. В это время начинался самый тяжелый период в жизни ленинградцев. В декабре в результате артобстрелов была повреждена основная водопроводная магистраль, вышли из строя котельная и прачечная, замерзли система отопления и канализация. К середине января 1942 г. не стало топлива на электростанциях, в клиники института перестал подаваться ток [18]. В это время от голода умерла мать О. В. Лосева. Через несколько дней, 22 января 1942 г., от недоедания и перегрузок в госпитале 1-го ЛМИ скончался и сам Олег Владимирович [19]. В своих воспоминаниях коллеги О. В. Лосева отмечали огромное значение его исследований для отечественной и мировой науки, недооцененность заслуг талантливого ученого, беззаветную преданность своему делу, уникальные личные качества.

В связи со сложившейся к концу января 1942 г. критической ситуацией властями Ленинграда рассматривался вопрос о полной эвакуации института. Однако к концу февраля было принято решение, продолжив занятия на старших курсах, вывезти из города по льду Ладожского озера младшие курсы и часть профессорско-преподавательского состава института [1]. Среди преподавателей, прибывших в Кисловодск 2 мая 1942 г., были заведующий кафедрой физики профессор С. М. Токмачев и доцент кафедры А. Г. Рзянкин.

Работы Сергея Михайловича Токмачева (род. в 1885 г.) по теории ферромагнетизма и исследованию магнитооптических эффектов были опубликованы еще до революции [20, 21]. Позднее он занимался вопросами физической географии и метеорологии, в частности, исследовал возможность использования военного воздухоплавания для научной метеорологии. Являлся членом Всероссийского совета воздухоплавания [22, 23]. В начале 1920-х гг. разработал ряд метеорологических приборов, таких как угломер, нефоскоп, планшетная линейка, солнечные часы [24]. Оформил патенты на изобретенные им эпископ, эпидиаскоп, диафрагму для объективов проекционных фонарей, электрический плавкий предохранитель, дождемер [25 — 29]. В начале 1930-х гг. занимал должность профессора кафедры экспериментальной физики в Ленинградском педагогическом институте им. А. И. Герцена. С 1933 г. возглавлял кафедру физики 1-го ЛМИ. После эвакуации части вуза весной 1942 г. в Кисловодск, куда он выехал вместе с женой, продолжал заведовать кафедрой физики в развернутом там филиале 1-го ЛМИ. Он же руководил кафедрой и в период оккупации. Во время отступления немцев с Северного Кавказа профессор Токмачев покинул регион вместе с оккупантами: по одним данным, был вывезен насильно, по другим — выехал добровольно [2, 7]. Сведений о дальнейшей судьбе профессора С. М. Токмачева

обнаружить не удалось. Необходимо отметить, что ряд выехавших вместе с отступающими германскими войсками или увезенных силой сотрудников института, в частности, профессор В. А. Шаак, преподаватель К. В. Арндт, старший лаборант Н. А. Вагер, имели немецкое происхождение. Некоторые другие, например, студенты, работавшие переводчиками, а также в пригородных хозяйствах у немцев, боялись наказания со стороны советских властей, что и послужило причиной их отъезда.

Алексей Георгиевич Рзянкин (1901 — 1942) к началу оккупации Кисловодска занимал должность доцента кафедры физики 1-го ЛМИ. В 1920-е гг. он работал лаборантом в Нижегородской радиолaborатории под руководством профессора В. К. Лебединского, где познакомился с О. В. Лосевым. В связи с обвинением в анархистской деятельности в 1923 г. был исключен из Ленинградского политехнического института и приговорен к высылке, а в 1925 г. — к трем годам ссылки. В 1929 г. восстановился в институте, который окончил в октябре 1930 г. по специальности «Радиотехника». До 1938 г. Рзянкин работал консультантом и старшим инженером в лаборатории радиофизики института [30]. Судя по всему, на работу в 1-м ЛМИ устроился благодаря знакомству с О. В. Лосевым, с которым они поддерживали отношения на протяжении многих лет [31]. Из блокадного Ленинграда он выехал вместе с женой, тещей и двумя малолетними детьми [32].

Сведения о судьбе Алексея Георгиевича в период оккупации Кисловодска носили обрывочный характер. «В октябре 1942 г. был арестован доцент кафедры физики А. Г. Рзянкин, судьба его неизвестна» [3], «У него был найден радиоприемник, дальнейшая его судьба неизвестна» [7], — указывали одни авторы. «Геройски погиб от рук гитлеровцев на Кавказском фронте» [33], — заключали другие.

Прояснить ситуацию позволил обнаруженный в фондах Государственного архива Российской Федерации (далее — ГАРФ) документ под названием «Список медицинских работников города Кисловодска, расстрелянных немцами в период оккупации» [34]. Он содержит фамилии 117 сотрудников больниц, поликлиник, санаториев, аптек, уничтоженных в период оккупации Кисловодска. Практически все они были евреями. Есть в этом списке фамилии супружеской пары — ассистента кафедры общей биологии 1-го ЛМИ В. И. Львовой со своим мужем доцентом И. С. Скобло, чьих детей спасла от гибели ассистент этой же кафедры В. А. Цвиленева. Одним из немногих граждан в списке, расстрелянных нацистами по причине, не связанной с их национальной принадлежностью, был А. Г. Рзянкин.

Невыполнение населением оккупированных восточных территорий распоряжений германских властей о сдаче радиоприемников, запрете прослу-

шания советских радиостанций и распространения известий, представляющих угрозу Германии, каралось тюремным заключением или каторжными работами. Смертная казнь могла применяться в особо тяжких случаях [35]. Применение подобного наказания по отношению к А. Г. Рзянкину, дважды осужденному советскими властями в 1920-х гг. по политическим мотивам, работавшему в открытом с разрешения германских властей учебном заведении на территории города-курорта, который оккупанты во многих отношениях пытались сделать образцовым, говорит о многом. Судя по всему, Алексей Георгиевич распространял среди коллег и жителей города полученную им по радио информацию о реальном положении дел на фронте. Возможно, талантливый физик отказался сотрудничать с оккупантами, за что был ими расстрелян.

В фондах музея истории СтГМУ хранятся воспоминания доцента кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Галины Александровны Кочетовой, обучавшейся с 1940 по 1942 г. в 1-м ЛМИ. Вот что она вспоминала о своей учебе: «Нас, студентов 1-го и 2-го курсов, мобилизовали для сооружения противотанковой оборонительной линии на границе между Кингесепом (Финляндия) и Ленинградом. На этом участке мы работали, крепили духом, мужали, здесь получили первое боевое крещение. Впервые после бомбежки мы увидели невинно пролитую кровь своих товарищей <...> Пешком, как отступавшие французы от Москвы, кто в чем дошли до железной дороги. На второй день мы были в Ленинграде. На город было страшно смотреть, без света он казался безжизненным. <...> Радость возвращения в общежитие, институт была огромной. Многие нас уже не ждали. Почта за 2,5 месяца принесла последние предвоенные письма из дома. Связь прервалась с родными, денег не стало. Устроились чернорабочими. В это время началась эвакуация детских учреждений, особых заводов, учреждений, вузов. Наш институт стал готовиться к эвакуации: Красноярск, Пятигорск, Баку. Остановка. В Баку нас ожидала учеба по 12 — 14 ч в день. На II курсе мы работали по эвакуации людей за Каспий, а затем — в эвакогоспиталях. В них мы учились, как перевязывать, как ухаживать за тяжелоранеными. Одновременно сдавали зачеты, экзамены и опять работали. В июне 1944 г. мы сдали государственный экзамен. Все мы, выпускники интернационального факультета — 126 девушек-врачей в звании старших лейтенантов, 5 августа после 2-недельной переподготовки выехали в распоряжение санупра 2-го Украинского фронта».

Как следует из личного дела Галины Александровны, она стала выпускницей Азербайджанского медицинского института. Произошло это неслучайно. Как известно из воспоминаний Марии Эстриной — еще одной студентки 1-го ЛМИ, сотрудники и студенты, эвакуированные на Кавказ, побывали и в Кисловодске, и в Тбилиси, а затем

и в Баку, где какое-то время ожидали дальнейшего переезда за Каспий на пристани № 4, у самой воды. Лишь на четвертый день к пристани подошел нефтеналивной танкер, на нижней палубе которого разместилось несколько тысяч человек [36]. Возможно, за эти четыре дня Г. А. Кочетова приняла решение остаться в Баку. Можно предположить, что ей не хватило места на танкере, потому что людей на пристани было очень много. Так или иначе, но судьба студентки II курса 1-го ЛМИ сложилась именно так.

По словам профессора Ш. Д. Галустяна, точных сведений о судьбах всех студентов, которых гитлеровская оккупация застала в Кисловодске, не было [32]. Тем не менее хранящиеся в фондах ГАРФ документы позволяют уточнить некоторые из них. Согласно показаниям учащихся института Л. И. Павловой, А. М. Мирзоян, З. Н. Ковиной, вместе с другими евреями были вывезены из Кисловодска под предлогом переселения в малозаселенные районы Украины и расстреляны в районе стекольного завода около г. Минеральные Воды 16 студенток филиала 1-го ЛМИ. В их числе были Фрида Гилевич, Белла Бойрох, Циля Беккерман, Евгения Гильденштейн, Ираида Головчинер, Сарра Шахнович, Ревекка Гуревич, Софья Абросимова, Гися Абросимова, Серафима Гуревич, Герра Гуревич, Раиса Гуревич, Белла Звягина, Фаина Белоцерковская, Инна Карповская, Рахиль Загвязинская. Еще шесть студентов института, среди которых молодые люди различных национальностей, были расстреляны в Кисловодске на горе Кольцо Галина Кривенко, Клавдия Зубак, Елена Горина, Николай Верещагин, Людмила Ерохимович, Вениамин Сухарев [37].

После освобождения Северного Кавказа многие сотрудники и студенты филиала 1-го ЛМИ принимали участие в опознании жертв нацистской карательной политики в Кисловодске, подготовке материалов для Чрезвычайной государственной комиссии по установлению и расследованию злодеяний немецко-фашистских захватчиков (ЧГК). В этой работе, в частности, участвовали заведующий кафедрой психиатрии профессор П. А. Останов, заведующий кафедрой микробиологии профессор В. Н. Космодамианский, и. о. заведующего кафедрой гистологии профессор Ш. Д. Галустян, и. о. заведующего кафедрой госпитальной хирургии профессор Т. Е. Гнилорыбов, и. о. заведующего кафедрой анатомии старший ассистент А. И. Мальцев, и. о. заведующего кафедрой патологической анатомии доцент А. М. Мельникова-Разведенкова, ассистент С. В. Маторина, ассистент кафедры психиатрии М. Е. Гонтарев [38]. Акты и сообщения ЧГК, в том числе материалы о преступлениях нацистов в Кисловодске и других городах Кавказских Минеральных Вод [39], стали одними из важнейших доказательств обвинения на Нюрнбергском процессе. Следует отметить, что

профессор Т. Е. Гнилорыбов и доцент А. М. Мельникова-Разведенкова, вдова выдающегося патологоанатома профессора Н. Ф. Мельникова-Разведенкова, не являлись сотрудниками 1-го ЛМИ в Ленинграде, однако работали в составе филиала института в Кисловодске. Также, вероятно, не все погибшие студенты, учившиеся в Кисловодском филиале вуза, приехали из Ленинграда. Тем не менее эти люди были частью коллектива филиала 1-го ЛМИ.

О нелегких годах учебы в Ленинграде, Кисловодске и Красноярске свидетельствует материал из личного дела доцента А. М. Мазуровой, хранящегося в архиве СтГМУ. Анна Матвеевна Мазурова (1919–2009) после окончания восьми классов в 1935 г. поступила в 1-ю Ленинградскую фельдшерскую школу, которую с отличием окончила в 1938 г. Получив разрешение на поступление в 1-й ЛМИ и пройдя обучение на подготовительных курсах, в 1939 г. она стала студенткой института. Одновременно с учебой в период с 1936 по 1938 г. Мазурова работала медицинской сестрой Василеостровского родильного дома, а с 1938 по 1942 г. — фельдшером завода № 190 им. Жданова в Ленинграде. Обучение в вузе для Анны Матвеевны продолжалось до апреля 1942 г., когда вместе с другими студентами и преподавателями она была эвакуирована в г. Кисловодск.

В начале августа 1942 г., накануне захвата города германской армией, филиал 1-го ЛМИ был частично эвакуирован в Красноярск. Здесь студентка Мазурова продолжала учебу в созданном на базе 1-го ЛМИ и ряда других вузов Красноярском медицинском институте. В октябре 1943 г. она вернулась в Кисловодск и продолжила обучение там. Этот переезд, вероятно, был связан с семейными обстоятельствами. Одновременно с учебой в течение 1944–1945 гг. Мазурова работала медицинской сестрой, а затем ординатором госпиталя. Окончив Кисловодский медицинский институт (филиал 1-го ЛМИ в Кисловодске приказом Наркомздрава от 12 мая 1944 г. был переименован в Кисловодский медицинский институт) с отличием в августе 1945 г., Анна Матвеевна была оставлена в аспирантуре. Однако в связи с переводом вуза в г. Кишинев по семейным обстоятельствам А. М. Мазурова, имевшая двоих детей 1940 и 1945 годов рождения, осталась в Кисловодске и работала врачом скорой помощи. Впоследствии, в связи с переводом мужа на новое место работы, она переехала с ним в Ставрополь, где заведовала районным отделом здравоохранения, позже стала главным врачом поликлиники № 2, а затем — ассистентом и доцентом кафедры факультетской терапии Ставропольского медицинского института [40].

Таким образом, результатом нашего исследования стало уточнение судеб преподавателей кафедры физики О. В. Лосева, С. М. Токмачева, А. Г. Рзянкина; введение в научный оборот

информации с именами погибших студентов 1-го ЛМИ в Кисловодске от рук немецко-фашистских оккупантов; факты участия конкретных сотрудников 1-го ЛМИ в расследовании злодеяний нацистов по уничтожению мирного населения. Примером нелегкой студенческой жизни стали судьбы студенток 1-го ЛМИ Г. А. Кочетовой и А. М. Мазуровой, прошедших нелегкими дорогами по пути эвакуации.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бякина В. П., Зимин И. В. 1-й ЛМИ в годы блокады: «Цель № 89» // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2008. – Т. XV. – № 4. – С. 5–10.
2. Зимин И. В. Разные дни войны... Профессор В. А. Шаак: Ленинград – Кисловодск – Берлин – Ленинград (1941–1974) // Женский медицинский институт – 1 Ленинградский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова в годы Первой и Второй мировых войн: сборник статей / под ред. В. П. Бякиной, И. В. Зимина. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2015. – С. 49–61.
3. Павлова Н. В. Героическая страница жизни 1 ЛМИ во время эвакуации (1942–1945) // Женский медицинский институт – 1 Ленинградский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова в годы Первой и Второй мировых войн: сборник статей / под ред. В. П. Бякиной, И. В. Зимина. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2015. – С. 61–68.
4. Сизых Т. П. Истоки Красноярского медицинского института – академии – университета (к 66-летию КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого) // Сибирское мед. обозрение. – 2009. – № 1. – С. 97–103.
5. Становление высшего медицинского образования на Северном Кавказе (1915–1945) / А. В. Карташев, Р. С. Спесак, Е. К. Склярова, О. Н. Камалова; под ред. В. И. Кошель. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2018. – 192 с.
6. Карташев А. В. Работа высших учебных заведений на Ставрополье в период Великой Отечественной войны // Гуманит. и юрид. исслед. – 2016. – № 2. – С. 73–80.
7. Кузнецов И. С., Платонов Д. Д. Первый Ленинградский медицинский институт в оккупированном Кисловодске // Уроки Холокоста и оккупации: судьбы медицинских работников и практики выживания на территориях СССР: сб. материалов Международ. науч.-практ. конф. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2019. – С. 113–119.
8. Дубинин А. Н. Больница Красного Креста по воспоминаниям Даниила Кобзарева // Уроки Холокоста и оккупации: судьбы медицинских работников и практики выживания на территориях СССР: сб. материалов Международ. науч.-практ. конф. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2019. – С. 177–181.
9. Рюмина Т. О. В. А. Шаак – немец, лютеранин и врач. Непризнанный праведник народов мира // Уроки Холокоста и оккупации: судьбы медицинских работников и практики выживания на территориях СССР: сб. материалов Международ. науч.-практ. конф. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2019. – С. 123–131.
10. 1 ЛМИ в годы Великой Отечественной войны // Пульс. – 2020. – 9 мая. – № 4. – С. 1–21.
11. Новиков М. А. Олег Владимирович Лосев – пионер полупроводниковой электроники // Физика твердого тела. – 2004. – Т. 46, № 1. – С. 5–9.
12. Остроумов Б. А. О. В. Лосев – изобретатель кристаллина // Опередивший время: сб. ст., посвящ. 100-летию со дня рождения О. В. Лосева. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2006. – С. 41–202.
13. Никольский Л. Н. Физик Лосев // Электронный архив НГУ. URL: <https://lib.nsu.ru/xmlui/handle/nsu/9034>. Html (дата обращения: 18.02.2021).
14. Жизнеописание Олега Владимировича Лосева // Опередивший время: сб. ст., посвящ. 100-летию со дня рождения О. В. Лосева. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2006. – С. 273–276.
15. Новиков М. А., Гилев С. А. Свет Лосева. Научный подвиг Олега Лосева. К 100-летию НРЛ // Наследие В. Г. Короленко. Стратегии гуманизма: сб. материалов Второй Всерос. науч.-практ. конф. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2019. – С. 271–278.
16. Бородулин В. И., Глянец С. П., Тополянский А. В. К истории становления кардиологии в СССР как самостоятельной научно-учебной дисциплины и врачебной специальности и о роли кардиохирургии в этом процессе // История медицины. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 351–359.
17. Лбов Ф. У истоков полупроводниковой техники // Радио. – 1973. – № 5. – С. 10.
18. Страшун И. Д. Научная работа 1 ЛМИ им. акад. Павлова за 2 года Отечественной войны // Алиментарная дистрофия и авитаминозы: научные наблюдения за два года Отечественной войны. Ученые записки 1 Ленинград. мед. и-ута им. акад. И. П. Павлова. – Л.: Медгиз, 1944. – 136 с.
19. Лосев О. В. У истоков полупроводниковой техники // Избранные труды / отв. ред. Г. А. Остроумов. – Л.: Наука, 1971. – 204 с.
20. Токмачев С. М. Новая теория ферромагнетизма (по Ланжевону и Вейссу). – СПб., 1910. – 33 с.
21. Токмачев С. М. Явление Керра в магнитном поле и сплавы Гейслера. – СПб., 1910. – 16 с.
22. Токмачев С. О предполагаемом использовании военного воздухоплавания для научной метеорологии // Метеоролог. вестн. – 1918. – Т. 28, № 1–12. – С. 119–124.
23. Токмачев С. Сдвиг континентов. Наблюдения нейтральных точек атмосферной поляризации с воздушного шара // Метеоролог. вестн. – 1918. – Т. 28, № 1–12. – С. 141–144.
24. 3-е Собрание 10 сентября 1921 г. Демонстрирование С. М. Токмачевым самодельных метеорологических приборов // Труды 1-го Всерос. съезда любителей мирозведения. – Пб., 1921. – С. 192–195.
25. Вестник комитета по делам изобретений. – 1926. – № 7. – С. 19.
26. Вестник комитета по делам изобретений. – 1926. – № 10. – С. 17.

27. Вестник комитета по делам изобретений. – 1927. – № 5. – С. 85.
28. Вестник комитета по делам изобретений. – 1927. – № 6. – С. 98.
29. Вестник комитета по делам изобретений. – 1928. – № 10. – С. 1555.
30. Репрессированные политехники / сост. В. А. Сметлов, Н. Н. Сторонкин. – СПб.: Береста, 2009. – 243 с.
31. Остроумов Г. А. Радиолулюбитель-ученый (к 65-летию со дня рождения О. В. Лосева) // Ежегодник радиолулюбителя / под ред. Э. Т. Кренкеля. – М.: Энергия. – С. 67–71.
32. Музей Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И. П. Павлова. НВФ-2. Галустян Ш. Д. Докладная записка от 18 февраля 1943 г. об организации филиала 1 ЛМИ.
33. Остроумов Г. А., Облик О. В. Лосева как ученого и человека // Опередивший время: сб. ст., посвящ. 100-летию со дня рождения О. В. Лосева. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2006. – С. 32–40.
34. ГАРФ. Ф. Р-7021. Оп. 17. Д. 5. Л. 19–23.
35. Распоряжение рейхскомиссара Восточных провинций Г. Лозе от 13 января 1942 г. // Verordnungsblatt des Reichskommissars für das Ostland. – 1942. – № 1. – С. 3.
36. Воспоминания Марии Эстриной, медицинской сестры эвакогоспиталя. URL: <https://www.zdrav-novgorod.ru/k-70-letiyu-velikoj-pobedy.html> (дата обращения: 06.03.2021).
37. ГАРФ. Ф. Р-7021. Оп. 17. Д. 5. Л. 63.
38. Акты ЧГК, ф. Ставропольский край // Документы обвиняют: сборник документов о чудовищных зверствах германских властей на временно захваченных ими советских территориях. – Вып. II. – М.: Госполитиздат, 1945. – С. 140–151.
39. Нюрнбергский процесс: сборник материалов / под ред. К. П. Горшенина (гл. ред.) и др. 2-е изд., испр. и доп. – Т. 1. – М.: Госюриздат, 1954. – С. 70; 850–851.
40. Архив СтГМУ. Ф. Р-2431. Оп. 2а. Д. 3803. Л. 2–45.

REFERENCES

1. Byakina V. P., Zimin I. V. 1st LMI in the years of the blockade: «Goal No. 89» // Scientific notes of Pavlov University. 2008;15(4):5–10. (In Russ.).
2. Zimin I. V. Different days of the war... Professor V. A. Shaak: Leningrad – Kislovodsk – Berlin – Leningrad (1941–1974) // Women's Medical Institute – 1st Leningrad Medical Institute in the years of the First and Second World Wars: a collection of articles / eds by V. P. Byakina, I. V. Zimin. SPb., SPbSMU Publishing House, 2015:49–61. (In Russ.).
3. Pavlova N. V. Heroic page of the life of 1 LMI during the evacuation (1942–1945) // Women's Medical Institute – 1st Leningrad Medical Institute in the years of the First and Second World Wars: a collection of articles / eds by V. P. Byakina, I. V. Zimin. SPb., SPbSMU Publishing House, 2015:61–68. (In Russ.).
4. Sizykh T. P. The birth of the Krasnoyarsk medical Institute – Academy – University (to the 66th anniversary of the KRASMU named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky) // Siberian Medical Review. 2009;(1):97–103. (In Russ.).
5. Formation of higher medical education in the North Caucasus (1915–1945) / A.V. Kartashev, R. S. Spevak, E. K. Sklyarova, O. N. Kamalova; eds by V. I. Koshel. Stavropol: StSMU Publishing House, 2018:192. (In Russ.).
6. Kartashev A. V. Work of higher educational institutions in the Stavropol Region during the Great Patriotic War // Humanities and Legal Studies. 2016;(2):73–80. (In Russ.).
7. Kuznetsov I. S., Platonov D. D. First Leningrad Medical Institute in occupied Kislovodsk // Lessons of the Holocaust

and occupation: the fate of medical workers and survival practices in the territories of the USSR: a collection of materials of the International Scientific and Practical Conference. Stavropol, Publishing House of StSMU, 2019:113–119. (In Russ.).

8. Dubinin A. N. Hospital of the Red Cross according to the memoirs of Daniil Kobzarev // Lessons of the Holocaust and occupation: the fate of medical workers and the practice of survival in the territories of the USSR: a collection of materials of the International Scientific and Practical Conference. Stavropol, Publishing House of StSMU, 2019:177–181. (In Russ.).

9. Ryumina T. O. V. A. Schaak – German, Lutheran and doctor. Unrecognized righteous among the peoples of the world // Lessons of the Holocaust and occupation: the fate of medical workers and survival practices in the territories of the USSR: a collection of materials of the International Scientific and Practical Conference. Stavropol, Publishing House of StSMU, 2019:123–131. (In Russ.).

10. 1st LMI in the years of the Great Patriotic War // Pulse. 2020;(4):1–21. (In Russ.).

11. Novikov M. A. Oleg V. Losev – pioneer of semiconductor electronics // Solid State Physics. 2004;46(1):5–9. (In Russ.).

12. Ostroumov B. A. O. V. Losev – the inventor of kristadina // Ahead of time: a collection of articles dedicated to the 100th anniversary of the birth of O. V. Losev. N. Novgorod, Publishing House of the UNN State University, 2006:41–202. (In Russ.).

13. Nikolsky L. N. Physicist Losev // Electronic Archive of NSU. Available at: <https://lib.nsu.ru/xmlui/handle/nsu/9034.html> (accessed: 18.02.2021).

14. The life of Oleg V. Losev // Ahead of time: a collection of articles dedicated to the 100th anniversary of the birth of O. V. Losev. N. Novgorod, Publishing House of the UNN State University, 2006:273–276. (In Russ.).

15. Novikov M. A., Gilev S. A. Svet Loseva. The scientific feat of Oleg Losev. To the 100th anniversary of the NRL // Heritage of V. G. Korolenko. The strategy of humanism: proceedings of the Second all-Russian scientific-practical conference. N. Novgorod, NNGU, 2019:271–278. (In Russ.).

16. Borodulin V. I., Glyantsev S. P., A. V. Topolyansky To the history of formation of the USSR cardiology as an independent scientific discipline and medical specialty and the role of cardiac surgery in this process // The History of medicine. 2015;2(3):351–359. (In Russ.).

17. At the origins of semiconductor technology // Radio. 1973;(5):10. (In Russ.).

18. Strashun I. D. Scientific work of the 1st LMI for 2 years of the Patriotic War // Alimentary dystrophy and beriberi: scientific observations for two years of the Patriotic War. Scientific notes of the 1st Leningrad Medical Institute. Leningrad, 1944:136. (In Russ.).

19. Losev O. V. At the origins of semiconductor technology. Selected works / eds by G. A. Ostroumov. Leningrad, 1971:204. (In Russ.).

20. Tokmachev S. M. New theory of ferromagnetism (According to Langevin and Weiss). SPb., 1910:33. (In Russ.).

21. Tokmachev S. M. Kerr phenomenon in a magnetic field and Geisler alloys. SPb., 1910:16. (In Russ.).

22. Tokmachev S. On the proposed use of military aeronautics for scientific meteorology // Meteorological Bulletin, 1918;28(1–12):119–124. (In Russ.).

23. Tokmachev S. Shift of continents. Observations of neutral points of atmospheric polarization from a balloon // Meteorological Bulletin, 1918;28(1–12):141–144. (In Russ.).

24. Third Meeting September 10, 1921. Demonstration by S. M. Tokmachev of self-made meteorological instruments //

Proceedings of the 1st All-Russian Congress of Lovers of World Studies. Petersburg, 1921:192–195. (In Russ.).

25. Bulletin of the Committee for inventions. 1926;(7):19. (In Russ.).

26. Bulletin of the Committee for inventions. 1926;(10):17. (In Russ.).

27. Bulletin of the Committee for inventions. 1927;(5):85. (In Russ.).

28. Bulletin of the Committee for inventions. 1927;(6):98. (In Russ.).

29. Bulletin of the Committee for inventions. 1928;(10):1555. (In Russ.).

30. Repressed polytechnics / comp. Smelov V. A., Sidonkin N. N. SPb., 2009:243. (In Russ.).

31. Ostroumov G. A. Radio amateur-scientist (to the 65th anniversary of the birth of O. V. Losev) // Yearbook of radio amateur / eds by E. T. Krenkel. Moscow, 67–71. (In Russ.).

32. Museum of the of Pavlov University. NVF-2. Galustyan Sh. D. Memo dated February 18, 1943 on the organization of the branch of the 1st LMI. (In Russ.).

33. Ostroumov G. A. The shape of O. V. Losev as a scientist and a person // Ahead of time: a collection of articles

dedicated to the 100th anniversary of the birth of O. V. Losev. N. Novgorod, 2006:32–40. (In Russ.).

34. State Archive of the Russian Federation. F. R-7021. Op. 17. D. 5. L. 19–23. (In Russ.).

35. Verordnung des Reichskommissars H. Lohse vom 13. Januar 1942 // Verordnungsblatt des Reichskommissars für das Ostland. 1942;1:3.

36. Memoirs of Maria Estrina – the medical nurse of the evacuation hospital. URL: <https://www.zdrav-novgorod.ru/k-70-letiyu-velikoj-pobedy.html> (accessed: 06.03.2021). 37. State Archive of the Russian Federation. F. R-7021. Op. 17. D. 5. L. 63. (In Russ.).

38. Acts of the Extraordinary State Commission, f. Stavropol Krai // Documents accuse: a collection of documents about the monstrous atrocities of the German authorities in the temporarily occupied Soviet territories. Edition II. Moscow, 1945:140–151. (In Russ.).

39. The Nuremberg trial: a collection of materials / edited by K. P. Gorshenin and others. 2nd ed. Vol. 1. Moscow, 1954:70,850–851. (In Russ.).

40. Archive of Stavropol State Medical University. F. R-2431. Op. 2a. D. 3803. L. 2–45. (In Russ.).

Информация об авторах

Карташев Игорь Владимирович, научный сотрудник центра изучения истории медицины и общественного здоровья, Ставропольский государственный медицинский университет (г. Ставрополь, Россия), ORCID: 0000-0002-1526-4530; **Карташев Андрей Владимирович**, доктор исторических наук, начальник центра изучения истории медицины и общественного здоровья, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (г. Ставрополь, Россия), ORCID: 0000-0002-8522-4999.

Information about authors

Kartashev Igor V., Research Fellow of the Center for the Study of the History of Medicine and Public Health, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia), ORCID: 0000-0002-1526-4530; **Kartashev Andrey V.**, Dr. of Sci. (Hist.), Head of the Center for the Study of the History of Medicine and Public Health, Professor of the Department of Public Health and Health Care, Medical Prevention and Informatics with a course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia), ORCID: 0000-0002-8522-4999.

© CC 0 А. А. Стрельцова, А. Я. Гудкова, 2021
УДК 616.127-002.18-036.22-07-08].019.941
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-17-22

А. А. Стрельцова¹, А. Я. Гудкова^{1, 2*}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

АПИКАЛЬНАЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ (обзор литературы)

Поступила в редакцию 22.12.2020 г.; принята к печати 26.04.2021 г.

Резюме

Представлен обзор данных литературы, посвященных распространенности, особенностям клинического течения, диагностике и лечению апикальной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) как наименее изученному варианту ГКМП. Особое внимание уделяется редкой форме апикальной ГКМП — среднежелудочковой гипертрофической кардиомиопатии, осложненной развитием верхушечной аневризмы.

Ключевые слова: апикальная гипертрофическая кардиомиопатия, среднежелудочковая гипертрофическая кардиомиопатия, обструкция левого желудочка на срединном уровне, верхушечная аневризма

Для цитирования: Стрельцова А. А., Гудкова А. Я. Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия: современные представления о распространенности, клинической картине, диагностике и лечении (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(1):17–22. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-17-22.

* **Автор для связи:** Александра Яковлевна Гудкова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alexagood-1954@mail.ru.

Anna A. Streltsova¹, Aleksandra Ya. Gudkova^{1, 2*}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

APICAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: CONTEMPORARY VIEW ON THE PREVALENCE, CLINICAL PROFILE, DIAGNOSTIC AND TREATMENT (review of literature)

Received 22.12.2020; accepted 26.04.2021

Summary

This review presents the last literature data, concerning prevalence, clinical profile, diagnostic and treatment of apical hypertrophic cardiomyopathy (HCM), as less known among «classical» variants of HCM. It is also discussed the rare form of apical HCM — mid-ventricular HCM with apical aneurism formation.

Keywords: apical hypertrophic cardiomyopathy, mid-ventricular hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular obstruction at the median level, apical aneurism

For citation: Streltsova A. A., Gudkova A. Ya. Apical hypertrophic cardiomyopathy: contemporary view on the prevalence, clinical profile, diagnostic and treatment (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(1):17–22. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-17-22.

* **Corresponding author:** Aleksandra Ya. Gudkova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: alexagood-1954@mail.ru.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — клинически и генетически гетерогенное заболевание. У взрослых ГКМП диагностируется при увеличении толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) ≥ 15 мм одного или более сегментов миокарда ЛЖ, по результатам любой визуализирующей методики (эхокардиография (эхо-КГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ) сердца), которую невозможно объяснить лишь нагрузкой повышенным давлением [1, 2]. Фенотипическое разнообразие, наблюдаемое при ГКМП, — конечный результат сочетания сопутствующих факторов: состояния пред- и постнагрузки, напряжения стенок миокарда, воспаления, апоптоза, пролиферации матриксных протеинов, гипертрофии кардиомиоцитов, микроваскулярной дисфункции, тромбозов, нарушений или повреждений внутренних регуляторных путей миокарда [3].

Апикальная ГКМП является фенотипическим вариантом ГКМП, при котором гипертрофия локализуется в верхушке ЛЖ с/без вовлечения срединного сегмента ЛЖ с/без формирования верхушечной аневризмы ЛЖ. Данная форма чаще описывается в Японии (до 25 % от всех случаев ГКМП), частота возникновения в США — 3–11 % (от всех случаев ГКМП) [4]. Однако, согласно последним данным, распространенность апикальной ГКМП составляет 38 % в общей популяции ГКМП, в большей степени болеют мужчины [5]. В 6 % случаев заболевания наблюдается семейный анамнез [6].

При апикальной ГКМП описано два патофизиологических феномена: обструкция средней части полости ЛЖ (среднежелудочковая обструкция) с облитерацией полости и формирование верхушечной аневризмы ЛЖ [7].

Среднежелудочковая обструктивная ГКМП является редким вариантом ГКМП (1 %), характеризующимся наличием градиента давления между апикальными и базальными частями полости ЛЖ [8–10]. М. F. Jan et al. [7] в своей статье от 2016 г. относят данный вариант к смешанному морфологическому подтипу апикальной ГКМП. По данным L. Cui et al. [11], среднежелудочковая обструктивная ГКМП может рассматриваться как новый тип аритмогенной кардиомиопатии.

Для пациентов с этим заболеванием характерна выраженная клиническая картина. Согласно результатам многих исследований, они демонстрируют повышенный риск прогрессирующей сердечной недостаточности [1], а также более частое возникновение злокачественных желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти (ВВС), по сравнению с пациентами с ГКМП без среднежелудочковой обструкции [12]. В клинической практике среднежелудочковая обструктивная ГКМП часто сопровождается наличием верхушечной аневризмы [13, 14].

Верхушечная (апикальная) аневризма ЛЖ представляет собой изолированное истончение дис-/акинетичного сегмента дистальной части ЛЖ с относительно широким «каналом» сообщения с полостью ЛЖ. Частота возникновения верхушечной аневризмы — около 2–3 % от всех случаев ГКМП [10, 15]. Наиболее часто верхушечные аневризмы присутствуют в группе апикальных ГКМП — в 10–20 % случаев [16]. А в случае среднежелудочковой обструктивной ГКМП образование верхушечных аневризм ЛЖ встречается более чем в 20 % [17]. Их наличие является маркером тяжелого клинического течения заболевания [18].

Формирование верхушечной аневризмы ЛЖ — независимый предиктор потенциально летальных аритмий, включая неустойчивую и устойчивую желудочковую тахикардию (ЖТ) и фибрилляцию желудочков (ФЖ), а также ВСС [19–22].

Рубцовая зона (ободок) верхушечной аневризмы и ассоциированные обширные участки миокардиального фиброза являются аритмогенными субстратами, которые вызывают появление злокачественных желудочковых тахикардий, в том числе мономорфной ЖТ — одной из причин ВСС. Клиническое значение и взаимосвязь размера аневризмы с ВСС в настоящий момент недостаточно исследованы [10].

Патогенез возникновения верхушечных аневризм ЛЖ — предмет активного изучения. Существует предположение о том, что они вторичны по отношению к возрастающей постнагрузке и высокому давлению в верхушке, возникают вследствие значительного градиента давления при среднежелудочковой обструкции. Одним из объяснений также является болезнь малых сосудов (синдром Х) со снижением резерва коронарного кровотока, компрессией коронарных артерий за счет возрастания систолического напряжения миокарда в гипертрофированном сегменте, снижением давления коронарной перфузии за счет среднежелудочковой обструкции и спазма коронарных артерий [10].

Ряд зарубежных исследований приводит убедительные доказательства связи верхушечных аневризм и повышенного риска ВСС [17, 19–22]. По данным метаанализа Q. Liu et al. [2], среднежелудочковая обструкция — важнейший предиктор смертности от всех причин, а также ВСС.

Y. Sato et al. [23] описали случай среднежелудочковой обструктивной ГКМП и верхушечной аневризмы ЛЖ, сопровождающейся развитием ФЖ и острого инфаркта миокарда (ИМ) при интактных коронарных артериях. Ишемия миокарда при интактных коронарных артериях (так называемая INOCA (ischemia and no obstructive coronary artery)) и ИМ при необструктивном поражении эпикардиальных коронарных артерий (так называемая MINOCA (myocardial infarction and no obstructive coronary artery)) — предметы особого

интереса и активного изучения научного медицинского сообщества [24]. Факторы, приводящие к ишемии миокарда при ГКМП (в рамках ИНОСА), подробно отражены в Клинических рекомендациях по ГКМП Российского кардиологического общества от 2020 г. [25].

В литературе также описаны случаи тромбозов верхушечных аневризм при ГКМП [26]. В 2018 г. M. Raza et al. [27] представили описание случая появления крупного тромба в верхушечной аневризме ЛЖ у 27-летнего мужчины с ГКМП и генетическим синдромом Вильямса – Бойрена.

Диагностика верхушечных аневризм включает в себя проведение контрастной эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии [2].

Среднежелудочковая обструктивная ГКМП может привести к фатальным аритмиям и ВСС в отсутствие адекватного лечения. Бета-адреноблокаторы являются препаратами первой линии для терапии обструктивной ГКМП, однако лечение больных со среднежелудочковой обструктивной ГКМП на сегодняшний момент не вполне разработано [18].

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ГКМП от 2014 г. [1] указано, что больные с обструкцией средней части полости ЛЖ должны получать высокие дозы β -адреноблокаторов, Верапамила или Дилтиазема, но ответ на лечение часто является неоптимальным.

Изолированная верхушечная аневризма ЛЖ редко требует лечения [1]. У некоторых пациентов развивается мономорфная желудочковая тахикардия, связанная с прилегающим апикальным фиброзом, который может подлежать картированию и радиочастотной абляции [28, 29]. H. Seggewiss et al. [30] описали случай среднежелудочковой обструкции ЛЖ с благоприятным ответом на проведение алкогольной септальной абляции. Обструкция средней части полости ЛЖ также может быть снижена путем трансаортальной миозектомии, трансапикальным доступом или комбинированным трансаортальным и трансапикальным разрезом, с хорошим краткосрочным эффектом [31, 32]. При сравнении эффективности алкогольной септальной абляции и трансаортальной миозектомии у пациентов со среднежелудочковой обструктивной ГКМП именно последний метод может обеспечить более надежное снижение градиента [33]. Кроме того, по результатам исследования [34], метод трансаортальной миозектомии у пациентов со среднежелудочковой обструктивной ГКМП является протективным в отношении появления злокачественных аритмий.

При тромбозах аневризмы верхушки показано назначение антикоагулянтов на длительный срок [35, 36]. Профилактическая имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) в отсутствие других клинических признаков, свидетельствующих о повышенном риске ВСС, не рекомендуется [1].

По данным исследования [37], ИКД имплантированы у 37,2 % пациентов высокого риска со среднежелудочковой обструктивной ГКМП для первичной профилактики ВСС, при этом у 27,5 % пациентов происходило срабатывание ИКД [37].

В настоящее время апикальная форма ГКМП (в особенности вариант среднежелудочковой обструктивной ГКМП, осложненной развитием верхушечной аневризмы) остается наименее изученной среди вариантов «классической» ГКМП. Официальные рекомендации по диагностике, семейному скринингу и стратификации риска пациентов для данной формы до сих пор не разработаны [38]. Актуальность дальнейшего поиска этиологических, диагностических, прогностических критериев, определения стратегии лечения для апикальной ГКМП не вызывает сомнения.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elliott P. M., Anastakis A., Borger M. A. et al. ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35, № 39. – P. 2733–2779. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Liu Q., Li D., Berger A. E. et al. Survival and prognostic factors in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 11957. Doi: 10.1038/s41598-017-12289-4.
3. Becker R. C., Owens A. P. 3rd, Sadayappan S. Tissue-level inflammation and ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 49, № 2. – P. 177–183. Doi: 10.1007/s11239-019-02026-1.
4. Kitaoka H., Doi Y., Casey S. A. et al. Comparison of prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy in Japan and the United States // *American Journal of Cardiology*. – 2003. – Vol. 92, № 10. – P. 1183–1186. Doi: 10.1016/j.amjcard.2003.07.027.
5. Moon J., Shim C. Y., Ha J. W. et al. Clinical and echocardiographic predictors of outcomes in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy // *American Journal of Car-*

- diology. – 2011. – Vol. 108, № 11. – P. 1614–1619. Doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.024.
6. Kubo T., Kitaoka H., Okawa M. et al. Clinical profiles of hypertrophic cardiomyopathy with apical phenotype—comparison of pure-apical form and distal-dominant form // *Circulation Journal*. – 2009. – Vol. 73, № 12. – P. 2330–2336. Doi: 10.1253/circj.cj-09-0438.
7. Apical hypertrophic cardiomyopathy: Present status / M. F. Jan, M. C. Todaro, L. Oreto, A. J. Tajik // *Int. J. of Cardiology*. 2016. – № 222. – P. 745–759. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.154.
8. Maron B. J., McKenna W. J., Danielson G. K. et al. ACC/ESC Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42, № 9. – P. 1687–1713. Doi: 10.1016/S0735-1097(03)00941-0.
9. Maron B. J., Ommen S. R., Semsarian C. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 83–99. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.003.
10. Maron M. S., Finley J. J., Bos J. M. et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, № 15. – P. 1541–1549. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401.
11. Cui L., Tse G., Zhao Z. et al. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm: An important subtype of arrhythmogenic cardiomyopathy // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2019. – Vol. 24, № 5. – P. e12638. Doi: 10.1111/anec.12638.
12. Cai C., Duan F. J., Yang Y. J. et al. Comparison of the prevalence, clinical features, and long-term outcomes of midventricular hypertrophy vs apical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Canadian J. of Cardiology*. – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 441–447. Doi: 10.1016/j.cjca.2013.10.005.
13. Tengiz, I., Ercan, E., Turk U. O. Percutaneous myocardial ablation for left mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Int. J. of Cardiovascular Imaging*. – 2006. – Vol. 22, № 1. – P. 13–18. Doi: 10.1007/s10554-005-5295-8.
14. Tse H. F., Ho H. H. Sudden cardiac death caused by hypertrophic cardiomyopathy associated with midventricular obstruction and apical aneurysm // *Heart*. – 2003. – Vol. 89, № 2. – P. 178. Doi: 10.1136/heart.89.2.178.
15. Towe E. C., Bos J. M., Ommen S. R. et al. Genotype-phenotype correlations in apical variant hypertrophic cardiomyopathy // *Congenital Heart Disease*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. E139–E145. Doi: 10.1111/chd.12242.
16. Matsubara K., Nakamura T., Kuribayashi T. et al. Sustained cavity obliteration and apical aneurysm formation in apical hypertrophic cardiomyopathy // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42, № 2. – P. 288–295. Doi: 10.1016/s0735-1097(03)00576-x.
17. Minami Y., Kajimoto K., Terajima Y. et al. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57, № 23. – P. 2346–2355. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.033.
18. Pivatto Jr. F., Mossman M., Krepsky A. M. et al. Mid-Ventricular Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy // *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*. – 2014. – Vol. 22, № 2. – P. 180–182. Doi: 10.1590/0104-1843000000030.
19. Cui L., Suo Y., Zhao Y. et al. Mid-Ventricular Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy and Apical Aneurysm Mimicking Acute ST-Elevation Myocardial Infarction // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 98–101. Doi: 10.1111/anec.12284.
20. Möner S., Johansson B., Henein M. Arrhythmogenic left ventricular apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy // *Int. Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 151, № 1. – P. e8–e9. Doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.071.
21. Dilaveris P., Aggeli, C., Synetos A. et al. Sustained ventricular tachycardia as a first manifestation of hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction and apical aneurysm in an elderly female patient // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2017. – Vol. 22, № 3. – P. e12422. Doi: 10.1111/anec.12422.
22. Pérez-Riera A. R., Barbosa-Barros R., de Lucca A. A. et al. Mid-ventricular Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy with Apical Aneurysm Complicated with Syncope by Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 618–621. Doi: 10.1111/anec.12377.
23. Sato Y., Matsumoto N., Matsuo S. et al. Mid-ventricular hypertrophic obstructive cardiomyopathy presenting with acute myocardial infarction // *Texas Heart Institute J.* – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 475–478.
24. Pacheco Claudio C., Quesada O., Pepine C. J. et al. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease) // *Clinical Cardiology*. – 2018. – Vol. 41, № 2. – P. 185–193. Doi: 10.1002/clc.22894.
25. Клинические рекомендации «Гипертрофическая кардиомиопатия» / Российское кардиолог. об-во. 2020.
26. Hamada M. Left Ventricular Thrombus in Hypertrophic Cardiomyopathy // *Internal Medicine*. – 2019. – Vol. 58, № 4. – P. 465–467. Doi: 10.2169/internalmedicine.
27. Raza M., Chalfoun N., Wissam A. et al. Hypertrophic cardiomyopathy with a large apical ventricular aneurysm and mural thrombus // *Global Cardiology Science and Practice*. – 2018. – № 1. – P. 9. Doi: 10.21542/gcsp.2018.9.
28. Alfonso F., Frenneaux M. P., McKenna W. J. Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with left ventricular apical aneurysm // *British Heart Journal*. – 1989. – Vol. 61, № 2. – P. 178–181. Doi: 10.1136/hrt.61.2.178.
29. Gao X. J., Kang L. M., Zhang J. et al. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm and sustained ventricular tachycardia: a case report and literature review // *China M. J. (Engl)*. – 2011. – Vol. 124, № 11. – P. 1754–1757.
30. Seggewiss H., Faber L. Percutaneous septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy and mid-ventricular obstruction // *Eur. J. of Echocardiography*. – 2000. – № 1. – P. 277–280. Doi: 10.1053/euje.2000.0032.
31. Kunkala M. R., Schaff H. V., Nishimura R. A. et al. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 96, № 2. – P. 564–570. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.073.
32. Said S. M., Schaff H. V., Abel M. D. et al. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy // *J. of Card Surgery*. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 443–448. Doi: 10.1111/j.1540-8191.2012.01475.x.
33. Yang Y. J., Fan C. M., Yuan J. Q. et al. Effectiveness of alcohol septal ablation versus transaortic extended myectomy in hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction // *J. of Interventional Cardiology*. – 2016. – № 29. – P. 619–627. Doi: 10.1111/joic.12331.
34. Nguyen A., Schaff H. V., Nishimura R. A. et al. Early outcomes of repair of left ventricular apical aneurysms in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. – 2017. – № 136. – P. 1979–1981. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030593.

35. Sato Y., Matsumoto N., Matsuo S. et al. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy associated with an apical aneurysm: evaluation of possible causes of aneurysm formation // *Yonsei Med. J.* – 2007. – Vol. 48, № 5. – P. 879–882. Doi: 10.3349/ymj.2007.48.5.879.

36. Takeda I., Sekine M., Matsushima H. et al. Two cases of cerebral embolism caused by apical thrombi in midventricular obstructive cardiomyopathy // *Internal Medicine.* – 2011. – Vol. 50, № 9. – P. 1059–1060. Doi: 10.2169/internalmedicine.50.5079

37. Elsheshtawy M. O., Mahmoud A. N., Abdelghany M. et al. Left ventricular aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction: A systematic review of literature // *Pacing and Clinical Electrophysiology.* – 2018. – Vol. 41, № 7. – P. 854–865. Doi: 10.1111/pace.13380.

38. Hughes R. K., Knott K. D., Malcolmson J. et al. Apical Hypertrophic Cardiomyopathy: The Variant Less Known // *Journal of the American Heart Association.* – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. e015294. Doi: 10.1161/JAHA.119.015294.

REFERENCES

1. Elliott P. M., Anastasakis A., Borger M. A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., Hagege A. A., Lafont A., Limongelli G., Mahrholdt H., McKenna W. J., Mogensen J., Nihoyannopoulos P., Nistri S., Pieper P. G., Pieske B., Rapezzi C., Rutten F. H., Tillmanns C., Watkins H. ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* 2014;35(39):2733–2779. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

2. Liu Q., Li D., Berger A. E., Johns R. A., Gao L. Survival and prognostic factors in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis // *Scientific Reports.* 2017;7(1):11957. Doi: 10.1038/s41598-017-12289-4.

3. Becker R. C., Owens A. P. 3rd, Sadayappan S. Tissue-level inflammation and ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2020;49(2):177–183. Doi: 10.1007/s11239-019-02026-1.

4. Kitaoka H., Doi Y., Casey S. A., Hitomi N., Furuno T., Maron B. J. Comparison of prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy in Japan and the United States // *American Journal of Cardiology.* 2003;92(10):1183–1186. Doi: 10.1016/j.amjcard.2003.07.027.

5. Moon J., Shim C. Y., Ha J. W., Cho I. J., Kang M. K., Yang W. I., Jang Y., Chung N., Cho S. Y. Clinical and echocardiographic predictors of outcomes in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy // *American Journal of Cardiology.* 2011;108(11):1614–1619. Doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.024.

6. Kubo T., Kitaoka H., Okawa M., Hirota T., Hoshikawa E., Hayato K., Yamasaki N., Matsumura Y., Yabe T., Nishinaga M., Takata J., Doi Y. L. Clinical profiles of hypertrophic cardiomyopathy with apical phenotype—comparison of pure-apical form and distal-dominant form // *Circulation Journal.* 2009;73(12):2330–2336. Doi: 10.1253/circj.cj-09-0438

7. Jan M. F., Todaro M. C., Oreto L., Tajik A. J. Apical hypertrophic cardiomyopathy: Present status // *International Journal of Cardiology.* 2016;222:745–759. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.154.

8. Maron B. J., McKenna W. J., Danielson G. K., Kapenberger L. J., Kuhn H. J., Seidman C. E., Torbicki A. ACC/ESC Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;42(9):1687–1713. Doi: 10.1016/S0735-1097(03)00941-0.

9. Maron B.J., Ommen S.R., Semsarian C., Spirito P., Olivotto I., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy: Present and future, with translation into contemporary cardiovascular

medicine // *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(1):83–99. DOI:10.1016/j.jacc.2014.05.003.

10. Maron M. S., Finley J. J., Bos J. M., Hauser T. H., Manning W. J., Haas T. S., Lesser J. R., Udelson J. E., Ackerman M. J., Maron B. J. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* 2008;118(15):1541–1549. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401.

11. Cui L., Tse G., Zhao Z., Bazoukis G., Letsas K. P., Korantzopoulos P., Roevers L., Li G., Liu T. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm: An important subtype of arrhythmogenic cardiomyopathy // *Annals of Noninvasive Electrophysiology.* 2019;24(5):e12638. Doi: 10.1111/anec.12638.

12. Cai C., Duan F. J., Yang Y. J., Guo X., Liu Y. L., Liu Y. Q., Yan L. R., Xu Z. M., Zhao S. H., Hua W., Li Y. S., Fan C. M. Comparison of the prevalence, clinical features, and long-term outcomes of midventricular hypertrophy vs apical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Canadian Journal of Cardiology.* 2014;30(4):441–447. Doi: 10.1016/j.cjca.2013.10.005.

13. Tengiz I., Ercan E., Turk U. O. Percutaneous myocardial ablation for left mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2006;22(1):13–18. Doi: 10.1007/s10554-005-5295-8.

14. Tse H. F., Ho H. H. Sudden cardiac death caused by hypertrophic cardiomyopathy associated with midventricular obstruction and apical aneurysm // *Heart.* 2003;89(2):178. Doi: 10.1136/heart.89.2.178.

15. Towe E. C., Bos J. M., Ommen S. R., Gersh B. J., Ackerman M. J. Genotype-phenotype correlations in apical variant hypertrophic cardiomyopathy // *Congenital Heart Disease.* 2015;10(3):E139–E145. Doi: 10.1111/chd.12242.

16. Matsubara K., Nakamura T., Kuribayashi T., Azuma A., Nakagawa M. Sustained cavity obliteration and apical aneurysm formation in apical hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;42(2):288–295. Doi: 10.1016/S0735-1097(03)00576-X.

17. Minami Y., Kajimoto K., Terajima Y., Yashiro B., Okayama D., Haruki S., Nakajima T., Kawashiro N., Kawana M., Hagiwara, N. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology.* 2011;57(23):2346–2355. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.033.

18. Pivatto Jr.F., Mossmann M., Krepsky A.M., Zago A. Mid-Ventricular Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy // *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva.* 2014;22(2):180–182. Doi: 10.1590/0104-1843000000030.

19. Cui L., Suo Y., Zhao Y., Li G., Liu T. Mid-Ventricular Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy and Apical Aneurysm Mimicking Acute ST-Elevation Myocardial Infarction // *Annals of Noninvasive Electrophysiology.* 2016;21(1):98–101. Doi: 10.1111/anec.12284

20. Mörrer S., Johansson B., Henein M. Arrhythmogenic left ventricular apical aneurysm in hypertrophic cardiomyopathy // *International Journal of Cardiology.* 2011;151(1):e8–e9. Doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.071

21. Dilaveris P., Aggeli, C., Synetos A., Skiadas, I., Antoniou C.K., Tsiamis E., Tousoulis D. Sustained ventricular tachycardia as a first manifestation of hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction and apical aneurysm in an elderly female patient // *Annals of Noninvasive Electrophysiology.* 2017;22(3):e12422. Doi: 10.1111/anec.12422.

22. Pérez-Riera A. R., Barbosa-Barros R., de Lucca A. A., Viana M. J., de Abreu L. C. Mid-ventricular Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy with Apical Aneurysm Complicated with Syncope by Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia // *Annals of Noninvasive Electrophysiology.* 2016;21(6):618–621. Doi: 10.1111/anec.12377.

23. Sato Y., Matsumoto N., Matsuo S., Yoda S., Kunimoto S., Saito S. Mid-ventricular hypertrophic obstructive cardiomyopathy presenting with acute myocardial infarction // *Texas Heart Institute Journal*. 2007;34(4):475–478.
24. Pacheco Claudio C., Quesada O., Pepine C.J., Noel Bairey Merz C. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease) // *Clinical Cardiology*. 2018;41(2):185–193. Doi: 10.1002/clc.22894.
25. Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical recommendations / Russian Society of Cardiology. 2020
26. Hamada M. Left Ventricular Thrombus in Hypertrophic Cardiomyopathy // *Internal Medicine*. 2019;58(4):465–467. Doi: 10.2169/internalmedicine.
27. Raza M., Chalfoun N., Wissam A., Hashmi H., McNamara R. Hypertrophic cardiomyopathy with a large apical ventricular aneurysm and mural thrombus // *Global Cardiology Science and Practice*. 2018;(1):9. Doi: 10.21542/gcsp.2018.9.
28. Alfonso F., Frenneaux M. P., McKenna W. J. Clinical sustained uniform ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: association with left ventricular apical aneurysm // *British Heart Journal*. 1989;61(2):178–181. Doi: 10.1136/hrt.61.2.178
29. Gao X. J., Kang L. M., Zhang J., Dou K. F., Yuan J. S., Yang Y. J. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm and sustained ventricular tachycardia: a case report and literature review // *China Medical Journal (Engl)*. 2011;124(11):1754–1757.
30. Seggewiss H., Faber L. Percutaneous septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy and mid-ventricular obstruction // *European Journal of Echocardiography*. 2000;1:277–280. Doi: 10.1053/euje.2000.0032.
31. Kunkala M. R., Schaff H. V., Nishimura R. A., Abel M. D., Sorajja P., Dearani J. A., Ommen S. R. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;96(2):564–570. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.073.
32. Said S. M., Schaff H. V., Abel M. D., Dearani J. A. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of Card Surgery*. 2012;27(4):443–448. Doi: 10.1111/j.1540-8191.2012.01475.x.
33. Yang Y. J., Fan C. M., Yuan J. Q., Wang S. Y., Song Y. H., Qiao S. B., You S. J., Wang Z. M., Duan F. J., Li Y. S. Effectiveness of alcohol septal ablation versus transaortic extended myectomy in hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction // *Journal of Interventional Cardiology*. 2016;(29):619–627. Doi: 10.1111/joic.12331
34. Nguyen A., Schaff H. V., Nishimura R. A., Dearani J. A., Ommen S. R. Early outcomes of repair of left ventricular apical aneurysms in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 2017;(136):1979–1981. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030593.
35. Sato Y., Matsumoto N., Matsuo S., Yoda S., Tani S., Kasamaki Y., Takayama T., Kunimoto S., Saito S. Mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy associated with an apical aneurysm: evaluation of possible causes of aneurysm formation // *Yonsei Medical Journal*. 2007;48(5):879–882. Doi: 10.3349/ymj.2007.48.5.879.
36. Takeda I., Sekine M., Matsushima H., Hosomi N., Nakamura T., Ohtsuki T., Yamawaki T., Matsumoto M. Two cases of cerebral embolism caused by apical thrombi in mid-ventricular obstructive cardiomyopathy // *Internal Medicine*. 2011;50(9):1059–1060. Doi: 10.2169/internalmedicine.50.5079.
37. Elsheshtawy M. O., Mahmoud A. N., Abdelghany M., Suen I. H., Sadiq A., Shani J. Left ventricular aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction: A systematic review of literature // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018;41(7):854–865. Doi: 10.1111/pace.13380.
38. Hughes R. K., Knott K. D., Malcolmson J., Augusto J. B., Mohiddin S. A., Kellman P., Moon J. C., Captur G. Apical Hypertrophic Cardiomyopathy: The Variant Less Known // *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(5):e015294. Doi: 10.1161/JAHA.119.015294.

Информация об авторах

Стрельцова Анна Алексеевна, врач ультразвуковой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2766-8946; **Гудкова Александра Яковлевна**, доктор медицинских наук, зав. лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, профессор кафедры факультетской терапии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0156-8821.

Information about authors

Streltsova Anna A., Ultrasound Specialist, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2766-8946; **Gudkova Aleksandra Ya.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cardiomyopathies of the Institute of Cardiovascular Diseases of the Scientific and Clinical Research Center, Professor of the Department of Faculty Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow at the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0156-8821.

© CC BY Коллектив авторов, 2021
УДК 616-005.7-06 : 616.831-005.1]-08-039.57
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-23-31

П. И. Меркурьева^{1*}, Ю. Д. Богатенкова¹, И. А. Вознюк², В. А. Сорокоумов³, Е. А. Попов¹

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗУЛЬТАТЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ЭМБОЛИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И НЕУТОЧНЕННЫМ ИСТОЧНИКОМ ЭМБОЛИИ

Поступила в редакцию 27.08.2020 г.; принята к печати 26.04.2021 г.

Резюме

Введение. Рассмотрена актуальная проблема криптогенного инсульта и эмболического инсульта с неуточненным источником эмболии.

Цель исследования — анализ результатов наблюдения за пациентами с эмболическим инсультом с неуточненным источником эмболии в условиях специализированного амбулаторного центра.

Методы и материалы. Проанализированы данные 169 больных, завершивших период двухлетнего наблюдения с эмболическим инсультом с неуточненным источником эмболии (ESUS) и кардиоэмболическим инсультом.

Результаты. Представлены сравнительные результаты о структуре заболеваемости, возрастных отличиях, коморбидной патологии, а также о частоте повторных сердечно-сосудистых событий в группах с кардиоэмболическим инсультом и эмболическим инсультом с неуточненным источником эмболии.

Заключение. Пациенты с ESUS — крайне сложная категория больных для диагностического поиска, для которых актуальной задачей является разработка алгоритма обследования для максимально раннего выявления причины инсульта и определения оптимальных методов вторичной профилактики.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, эмболический инсульт с неуточненным источником эмболии, специализированное амбулаторное наблюдение

Для цитирования: Меркурьева П. И., Богатенкова Ю. Д., Вознюк И. А., Сорокоумов В. А., Попов Е. А. Результаты специализированного амбулаторного наблюдения за пациентами с эмболическим инсультом и неуточненным источником эмболии. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(1):23–31. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-23-31.

* Автор для связи: Полина Игоревна Меркурьева, СПбГБУЗ «ГКДЦ № 1», 194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10. E-mail: solnzze90@mail.ru.

Polina I. Merkureva^{1*}, Julia D. Bogatenkova¹, Igor A. Voznyuk², Victor A. Sorokoumov³, Evgeny A. Popov¹

¹ City consultative and diagnostic center № 1, Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

RESULTS OF SPECIALIZED OUTPATIENT FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH EMBOLIC STROKE OF UNDETERMINED SOURCE

Received 27.08.2020; accepted 26.04.2021

SUMMARY

Background. The article considers with the current problem of cryptogenic stroke and embolic stroke of undetermined source.

The **objective** was to analyze the results of follow-up of patients with embolic stroke of undetermined source in a specialized outpatient center.

Methods and materials. The data of 169 patients who completed a two-year follow-up period with embolic stroke of undetermined source (ESUS) and cardioembolic stroke were analyzed.

Results. We presented comparative results on the structure of incidence rate, age differences, comorbid pathology, as well as on the frequency of repeated cardiovascular events in groups with cardioembolic stroke and embolic stroke of undetermined source.

Conclusions. Patients with ESUS are an extremely difficult category of patients for diagnostic search, for whom the actual task is to develop an examination algorithm for the earliest possible detection of the cause of stroke and to determine the optimal methods of secondary prevention.

Keywords: cryptogenic stroke, embolic stroke of undetermined source, specialized outpatient follow-up

For citation: Merkureva P. I., Bogatenkova Ju. D., Voznyuk I. A., Sorokoumov V. A., Popov E. A. Results of specialized outpatient follow-up of patients with embolic stroke of undetermined source. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(1):23–31. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-23-31.

* **Corresponding author:** Polina I. Merkureva, City consultative and diagnostic center № 1, 10, Sikeyrosa str., Saint Petersburg, 194354, Russia. E-mail: solnzze90@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно наиболее широко используемой в настоящее время классификации патогенетических подтипов ишемического инсульта TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), выделяют атеротромботический, лакунарный и кардиоэмболический, инсульт другой уточненной, а также неуточненной этиологии (последний включает в себя, в том числе, и инсульты у пациентов с двумя и более конкурирующими причинами).

Понятие «криптогенный инсульт» (КИ), все чаще встречающееся в литературе, можно соотносить с «ишемическим инсультом неуточненной этиологии», используемым в TOAST. Криптогенным считается ишемический инсульт, причина которого осталась невыясненной при максимально полном обследовании. Частота встречаемости КИ среди всех ишемических инсультов (ИИ), по данным различных источников, колеблется от 17 до 25 %, а при расширенном исследовании в специализированных центрах снижается до 10–15 % [1].

Сложность проблемы заключается в том, что ИИ гетерогенен, существует более 200 причин, требующих анализа, и необходим отдельный диагностический алгоритм обследования группы пациентов с инсультом неуточненной этиологии [2, 3].

Концепция и этиология эмболического ишемического инсульта с неизвестным источником эмболии. Среди криптогенных инсультов выделяют «эмболический инсульт с неуточненным источником эмболии» (ESUS — Embolic Stroke of Undetermined Source). Концепция ESUS была предложена в 2014 г. R. G. Hard et al. [1] с более четкими диагностическими критериями.

ESUS устанавливается при наличии нелакунарного ИИ в сочетании с проходимыми экстра- и интракраниальными артериями (степень стеноза <50 %), отсутствием очевидных источников кардиальной эмболии и других частых причин инсульта. Характерным является наличие эмболической окклюзии, которая подвержена спонтанной реканализации артерии и реваскуляризации бассейна ишемии [4].

ESUS диагностируют у 80–90 % пациентов с КИ, а в структуре ИИ — в 9–25 % [5].

Проведенные в настоящее время исследования показывают, что ESUS ассоциируется либо с пароксизмальной формой ФП, либо с потенциальными источниками кардиогенной эмболии низкого риска (миксоматозная дегенерация с пролапсом митрального клапана, кальцификация митрального кольца, стеноз аортального клапана, кальцификация аортального кольца, предсердная асистолия и синдром слабости синусового узла, неустойчивые пароксизмы предсердной тахикардии, стаз крови в ушке левого предсердия, аневризм межпредсердной перегородки, сеть Хиари, умеренная систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка, некомпактный миокард и эндомикардиальный фиброз левого желудочка), артериогенной эмболией на фоне нестенозирующих атеросклеротических бляшек (АСБ) брахиоцефальных артерий с признаками изъязвления или вследствие расслоения артерии; аортогенной эмболией на фоне атеромы дуги аорты (АДА), парадоксальной эмболией на фоне ОО, онкоассоциированной эмболией из-за гиперкоагуляции, небактериального эндокардита [1, 3, 5–8].

Эпидемиологическая характеристика и прогнозы. Данные афинского регистра инсультов показывают относительно высокую по сравнению с другими подтипами частоту повторных ИИ у пациентов с криптогенным инсультом и с ESUS. Так, в течение 1-го года она составляет 10 % и в течение 2-го года — около 20 %.

В исследовании пациентов с ESUS 2731 пациент наблюдался в среднем в течение $(30,5 \pm 24,1)$ месяца. Рецидив инсульта у пациентов с ESUS также был высоким (29 %), сходным с риском рецидива кардиоэмболического инсульта (26 %) и значительно выше по сравнению со всеми другими подтипами некардиоэмболического инсульта [9].

В целом факторы риска, прогноз и подходы к вторичной профилактике у пациентов с КИ и ESUS остаются недостаточно изученными, в то время

Таблица 1

Распределение пациентов по возрастам в группах

Table 1

Distribution of patients by age in groups

Группа	Возраст, лет					
	до 45	45 – 49	50 – 54	55 – 59	60 – 64	старше 65
I (49 человек)	4	1	7	5	8	24
II (81 человек)	0	2	3	10	13	53
III (39 человек)	0	0	4	5	4	26

как частота повторных сердечно-сосудистых событий остается высокой.

Целью работы было рассмотрение в целом проблемы эмболического инсульта с неуточненным источником эмболии, а также с учетом собственных данных, анализ трудностей и поиск непосредственной причины инсульта у этой группы пациентов.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Материалами работы являются данные медицинской документации планового обследования и наблюдения за пациентами, которые перенесли инсульт и после выписки из стационара поступили в Центр профилактики инсульта (ЦПИ), являющийся структурным подразделением Городского консультативно-диагностического центра № 1 Санкт-Петербурга (карта амбулаторного больного с «Информированным добровольным согласием на медицинское вмешательство или на отказ от медицинского вмешательства»). Специалисты центра с 2017 г. осуществляют в течение 2 лет амбулаторное наблюдение за пациентами, перенесшими острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и имеющими 9 и более баллов по шкале Ривермид.

По данным выписных эпикризов, из всех пациентов, перенесших ОНМК и обратившихся в ЦПИ, в 24 % случаев указан неуточненный подтип ИИ. Среди этих пациентов в процессе специализированного амбулаторного обследования у 59 % удается уточнить генез ИИ: в 24 % подтип изменяется на лакунарный, в 12 % — на атеротромботический, в 10 % — на кардиоэмболический, в 7 % выявляются редкие причины, в 6 % случаев диагноз пересматривается в пользу ишемического поражения головного мозга; 41 % случаев (т. е. 9,6 % от общего числа обратившихся) остаются неуточненными. Среди них нами были выделены пациенты, отвечающие критериям ESUS.

Представлены данные 169 пациентов, выписанных из отделений острого инсульта и обратившихся в ЦПИ с 2017 г. Пациенты распределены на 3 группы (таб. 1):

I — с эмболическим инсультом с неуточненным источником эмболии (ESUS);

II — с кардиоэмболическим инсультом, установленным в стационаре;

III — с неуточненным подтипом инсульта, который был уточнен как кардиоэмболический в процессе наблюдения в ЦПИ.

Для сравнения пациентов этих трех групп проведена оценка данных анамнеза, выписных эпикризов, обследований, выполненных в процессе наблюдения в ЦПИ. Оценивали повторные сердечно-сосудистые события (ССС): повторные ИИ, инфаркты миокарда (ИМ), летальные исходы вследствие сердечно-сосудистых событий. Срок наблюдения составил 2 года.

Критериями невключения в любую из трех групп было выявление в ходе обследования данных за атеросклеротическое симптомное поражение брахиоцефальных артерий (БЦА), лакунарный характер ОНМК или другие редкие причины инсульта, а также наличие двух и более конкурирующих причин инсульта.

Для статистического анализа данных использовали программу SPSS 21 (*IBM SPSS Statistics Inc.*, США). Полученные данные считали статистически значимыми при величине критерия Стьюдента $p < 0,05$.

Характеристика пациентов. I группа — 49 человек (30 мужчин, 19 женщин). Средний возраст — $(62,3 \pm 9,8)$ года. Пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту (АСК) ($75 - 125$ мг/сутки), — 29, Клопидогрел (75 мг/сутки) — 20.

II группа — 81 человек (41 мужчина, 40 женщин). Средний возраст — $(67,5 \pm 8,9)$ года. Пациентов, принимающих Варфарин, — 22, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) — 59. Пациентов с постоянной формой ФП — 53, с пароксизмальной — 28.

III группа — 39 человек (17 мужчин, 22 женщины). Средний возраст — $(62,5 \pm 9,2)$ года. Средний срок выявления фибрилляция предсердий (ФП) от ОНМК (время от даты инсульта до впервые зафиксированного пароксизма ФП) — $(5,1 \pm 2,3)$ месяца, от момента обращения в ЦПИ — $(3,4 \pm 2,3)$ месяца.

У всех пациентов оценивали данные нейровизуализации — магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Оценку атеросклеротических изменений проводили с помощью дуплексного сканирования БЦА и, при сомнительных результатах, — МР- и (или) мультиспиральной компьютерно-томографической (МСКТ) ангиографии.

Поиск источников кардиоэмболии — более чем однократное 24-часовое мониторирование (ХМ-

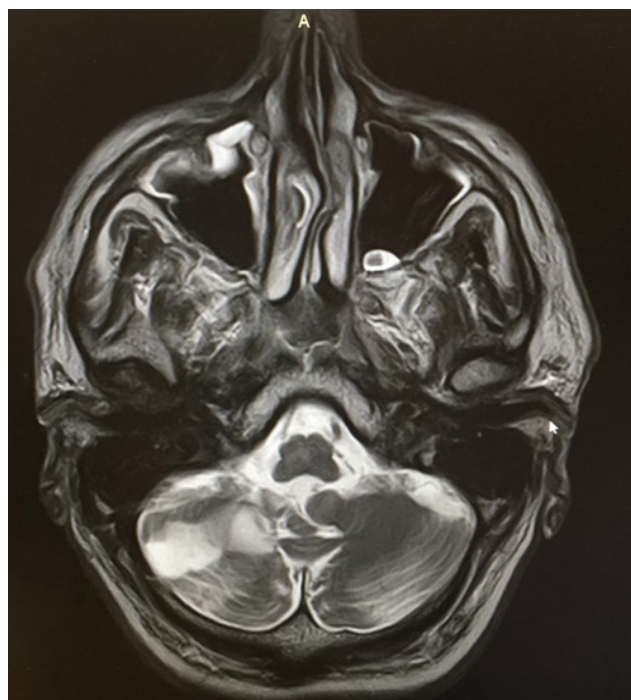


Рис. 1. МРТ пациента Л. 63 лет: множественные очаги в разных сосудистых бассейнах в режиме FLAIR

Fig. 1. MRI of the patient L., 63 years: multiple foci in different vascular pool in the FLAIR mode

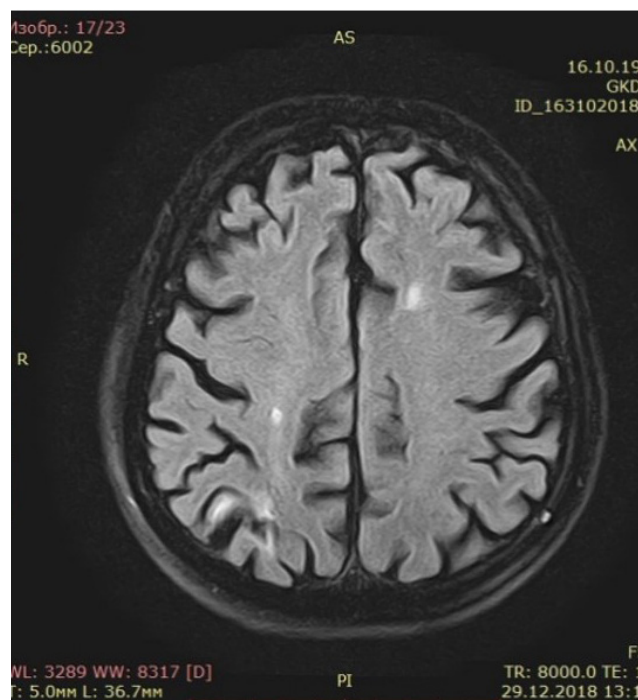


Рис. 2. МРТ пациента В. 71 года: ИИ в полушарии мозжечка в режиме T2

Fig. 2. MRI of the patient B., 71 years: IS in the cerebellar hemisphere in the T2 mode

ЭКГ), 3- или 7-суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) или имплантация устройств годового мониторирования REVEAL, чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭХО-КГ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические данные у пациентов группы ESUS — 49 человек. Инсульт обычно развивался остро, во время активного бодрствования или физической нагрузки; у 20 % пациентов отмечалась кратковременная утрата сознания. Клинические проявления соответствовали поражению корково-подкорковой локализации, при этом локализация очагов в полушариях мозжечка не противоречила диагнозу ESUS (табл. 2). В то же время клиника поражения проводящих путей головного мозга без корковых нарушений не встречалась.

Особенности данных нейровизуализации у пациентов группы ESUS — 49 пациентов. Одним из главных методов исследования, которые позволяют предположить, что пациент может быть отнесен в группу случаев, соответствующих ESUS, является магнитно-резонансная томография [10, 11].

По данным МРТ, характерны признаки ишемии в бассейнах корковых артериальных ветвей, что обуславливает развитие инфарктов клиновидной формы, обычно корково-подкорковой локализации в больших полушариях головного мозга и в полушариях мозжечка (рис. 1; 2).

По данным МРТ (табл. 2), в группе ESUS встречались корковые или корково-подкорковые оди-

ночные очаги поражения, преимущественно в зоне васкуляризации средней мозговой артерии (СМА), и несколько реже — многоочаговые инфаркты различной степени давности.

Коморбидная патология в трех группах пациентов. Во всех группах у большинства пациентов имела место артериальная гипертензия; в группе ESUS достоверно реже, чем в группе с кардиоэмболическим ИИ, встречались ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 63 % против 90,3 % во II группе и 78 % в III группе — и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 59,3 % против 71 % во II группе и 73,9 % в III группе, частота сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП) были примерно одинаковы.

Оценка эффективности методик выявления пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (III группа). Среди пациентов с неуточненным подтипом ИИ, по данным из стационара (369 человек), фибрилляция предсердий была выявлена в 10,5 % случаев (17 мужчин, 22 женщины). Средний срок выявления ФП от момента ОНМК составил $(5,1 \pm 2,3)$ месяца. Средний срок выявления ФП от момента обращения в ЦПИ — $(3,4 \pm 2,3)$ месяца.

По данным ЦПИ, ФП была выявлена с помощью методик: рутинной ЭКГ на приеме у врача — 9 человек, 24-часовое мониторирование ЭКГ — 12 человек, 7-суточное мониторирование ЭКГ — 3 человека, годовое мониторирование ЭКГ (устройство REVEAL) — 7 человек; 8 человек были госпитализированы в стационар в связи с пароксизмом ФП за период наблюдения.

Таблица 2

Распределение очагов поражения по данным МРТ головного мозга у пациентов с ESUS

Table 2

Distribution of lesions according to the data of MRI of the brain in patients with ESUS

Локализация поражения	% случаев
Одиночные очаги:	57,7
бассейн средней мозговой артерии:	38,5
корковая локализация	28
корково-подкорковая локализация	10,5
вертебрально-базиллярный бассейн:	19,2
зона корковых ветвей ЗМА*	3,8
полушария мозжечка	15,4
Множественные очаги в разных сосудистых бассейнах	42,3

* ЗМА — задняя мозговая артерия.

Таблица 3

Частота выявляемости пароксизмальной формы ФП с помощью различных методик у пациентов с неуточненным подтипом ИИ

Table 3

The frequency of detection of paroxysmal AF using various methods in patients with an unspecified subtype of IS

Методика длительного ЭКГ-мониторирования	Данные ЦПИ (число пациентов с выявленной ФП)	Данные ЦПИ (% выявляемости от всех проведенных исследований)	Международные данные, %*
24-часовое мониторирование ЭКГ	12	3,2	1 – 5
3- и 7-суточное мониторирование ЭКГ	3	13	4,9 – 12,5
Годовое мониторирование ЭКГ	7	19	20 – 36

* PérezRodon Jordi et al. Cryptogenic Stroke And Role Of Loop Recorder // Journal of atrial fibrillation. 2014. Vol. 7, № 4. P. 1178.

Выявление ФП зависело от длительности мониторинга (табл. 3).

После выявления ФП всем пациентам была назначена антикоагулянтная терапия.

В группе ESUS среди лиц старше 60 лет у 9 (28 %) пациентов было установлено устройство годового мониторирования ЭКГ REVEAL, у 8 (25 %) пациентов проведено 7-суточное мониторирование ЭКГ, в остальных случаях проводилось более чем двукратное 24-часовое мониторирование ЭКГ. Эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий зафиксировано не было.

Частота повторных ССС в группах за период двухлетнего наблюдения. В 87,5 % случаев повторные ССС возникали в первые 12 месяцев после ОНМК.

В группе ESUS летальные исходы в связи с повторными ИИ имели место через 3 и 6 месяцев после ОНМК, острая сердечно-сосудистая недостаточность — через 3 месяца, разрыв аневризмы аорты — через 2 года после ОНМК.

Таким образом, в результате обследования в специализированном центре вторичной профилактики инсульта удается уточнить причину ИИ примерно у 60 % пациентов, выписанных из стационаров с неуточненным подтипом ОНМК. Большое значение в такой работе имеют приверженность пациентов к динамическому наблюдению,

выполнение назначенных обследований, а также диагностические возможности центра.

Предполагаемые причины очаговой ишемии мозга у пациентов с ESUS. По полученным данным, пациенты группы ESUS были достоверно моложе, чем пациенты с кардиоэмболическим ИИ. Одной из возможных причин этого может служить недиагностированная диссекция стенки артерии как основная причина ИИ в более молодом возрасте.

По данным исследования [12], эта патология является одной из самых частых причин ИИ у лиц 18 – 45 лет (до 28 %), но может оставаться нераспознанной, так как через 2,5 – 3 месяца доказательства диссекции не всегда можно получить в связи с восстановлением структуры артерии.

Еще одной из причин ESUS в возрасте до 50 лет может служить открытое овальное окно (ООО). По данным К. S. Perera et al. [13], ООО обнаруживается у 42 % пациентов с ESUS моложе 50 лет и у 27 % пациентов старше 50 лет. В практической работе важнейшим вопросом является доказательство причинно-следственной связи между ООО и ИИ, так как примерно у каждого 3-го пациента с ООО последнее не является причиной цереброваскулярного события, а при наличии альтернативных источников эмболии у лиц старшего возраста этиологическая значимость ООО снижается [14].

Таблица 4

Частота повторных ССС в рассмотренных группах пациентов

Table 4

The frequency of cardiovascular events in the examined groups of patients

Повторные ССС	I группа (ESUS, 49 пациентов)	II группа (пациенты с КЭ ИИ, 81 пациент)	III группа (выявлена ФП в процессе наблюдения, 39 пациентов)
ИИ/ТИА, n (%)	3 (6,1)	4 (4,9)	2 (5,1) (до выявления ФП)
ИМ, n (%)	1 (2)	1 (1,2)	0
Летальный исход на фоне ССС, n (%)	4 (8,2)	2 (2,5)	0
Всего, n (%)	8 (16,3)	7 (8,6)	2 (5,1)

Примечание: КЭ ИИ — кардиоэмболический ишемический инсульт; ИМ — инфаркт миокарда, летальный исход вследствие сердечно-сосудистых событий («СС-смерть»).

В возрасте от 31 года до 60 лет основными причинами ESUS служат приобретенные структурные заболевания сердца, а также атероматоз дуги аорты (АДА), который может оставаться нераспознанным. Чаще всего атерома располагается на внутренней кривизне дуги аорты и в устьях ее ветвей. Потенциально эмбологенной считают толщину атеросклеротической бляшки (АСБ) ≥ 4 мм с изъязвлениями или подвижными компонентами. Развитие инсульта при АДА возможно по эмболическому (из фрагментов АСБ) и гипоперфузионному (закупорка в области устьев основных ветвей аорты) механизму. Основными методами идентификации АДА являются чреспищеводная эхокардиография и КТ-ангиография дуги аорты, которые не проводятся рутинно. АДА как причина ESUS может рассматриваться у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и быть ассоциирована с курением [15, 16].

У лиц старше 60 лет наиболее вероятной причиной ESUS является недиагностированная пароксизмальная форма ФП [3]. Поэтому для пациентов с диагнозом неуточненного ИИ, а тем более у лиц с ESUS важно проведение длительного мониторинга ЭКГ с самого начала наблюдения.

В представленной нами группе пациентов с ESUS чреспищеводная эхокардиография была выполнена в 12,5 % случаев, в основном среди пациентов моложе 55 лет. Недостаточный охват этой методикой пациентов более старшего возраста является одним из ограничений представленных данных.

Сердечно-сосудистые события у пациентов с ESUS. По нашим предварительным данным (табл. 4), повторные ИИ/ТИА в группе ESUS имели место в 6,1 % случаев, что немного выше, чем в группе с кардиоэмболическим ИИ, — 4,9 %, а по суммарному значению повторных ССС разница более очевидна — 16,3 против 8,6 %.

У пациентов с ESUS, как и у пациентов с кардиоэмболическим ИИ, повторные ССС возникали преимущественно в первые 12 месяцев после ОНМК. Наиболее часто встречались церебральные

инфаркты, что соответствует данным G. J. Hankey et al. [19] о структуре причин смертности среди пациентов в разные временные интервалы после впервые перенесенного инсульта.

Обращает на себя внимание то, что промежуток наблюдения в случаях летальных исходов у пациентов с ESUS был более коротким, чем у пациентов с кардиоэмболическим ИИ, в то время как повторные ИИ, ОИМ в группах не показывают достоверных отличий по времени возникновения (табл. 4). Возможно, отличия между группами по суммарным ССС и по летальным исходам связаны с небольшой выборкой пациентов и будут в дальнейшем уточняться.

Эффективность антитромботической терапии для вторичной профилактики у пациентов с ESUS. В отношении медикаментозной терапии в рекомендациях Американской ассоциации сердца/Американской инсультной организации по ведению больных с острым ИИ рекомендуется антиагрегантная, а не антикоагулянтная терапия пациентам с некардиоэмболическим инсультом.

Основная идея ESUS заключается в единстве патогенеза тромбоэмболии — как из больших источников (при установленном кардиоэмболическом ИИ и доказанной эффективности антикоагулянтной терапии), так и из малых источников. На этом основано предположение о том, что пероральные антикоагулянты и антагонисты витамина К снизят риск повторных ИИ более эффективно по сравнению с антиагрегантами у пациентов с ESUS.

В настоящее время в рамках медикаментозного лечения пациентов с криптогенным инсультом завершено исследование WARSS, проводившееся с 1993 по 2000 г. [20–22].

Из 2206 больных в возрасте от 30 до 85 лет, которые перенесли ИИ, у 576 (26 %) диагностирован криптогенный инсульт. В данной подгруппе повторный ИИ или смерть в течение 2 лет наблюдались в 15 % в группе Варфарина (целевое значение МНО — 1,4–2,8, среднее МНО — 1,9) и в 16,5 % в

группе АСК в дозе 325 мг/сутки (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,6 – 1,4).

В исследованиях последних лет оценивалась эффективность некоторых прямых оральных антикоагулянтов для профилактики ИИ у пациентов с ESUS.

В исследовании NAVIGATE ESUS, проводившемся с 2014 по 2018 г. [23], оценивалась эффективность Ривароксабана в дозе 15 мг по сравнению с АСК в дозе 100 мг. По результатам исследования не было выявлено достоверных преимуществ Ривароксабана перед АСК при повышении геморрагического риска.

В исследовании RE-SPECT ESUS, проводившемся с 2014 по 2018 г., оценивались преимущества Дабигатрана перед аспиринотерапией. В исследование были включены 5390 пациентов из более чем 40 стран. Участников случайным образом распределяли по группам: 150 мг дабигатрана этексилата 2 раза в сутки (в возрасте старше 75 лет или, при нарушении функции почек, дозировку снижали до 110 мг 2 раза в сутки) и плацебо, соответствующее АСК 100 мг, или АСК 100 мг и плацебо, соответствующее дабигатрану этексилату.

По данным исследования, после медианы наблюдения 19 месяцев повторный инсульт произошел у 6,6 % из 2695 пациентов в группе Дабигатрана (частота – 4,1 % в год) по сравнению с 7,7 % из 2695 участников в группе АСК (частота – 4,8 % в год). Частота больших кровотоков также существенно не различалась между двумя группами, но численно была несколько выше в группе Дабигатрана (1,7 против 1,4 % в год). В то же время частота клинически незначительных кровотоков в группе Дабигатрана была почти вдвое выше, чем на фоне применения АСК (1,6 против 0,9 %). Анализ вторичной конечной точки, включающей в себя нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин, также не подтвердил преимущества Дабигатрана перед ацетилсалициловой кислотой (4,8 против 5,4 %) [24].

В обоих исследованиях среди повторных ССС за период наблюдения преобладали ИИ.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, пациенты с ESUS – крайне сложная категория больных для диагностического поиска.

2. Характер нейровизуализационных изменений по данным магнитно-резонансной томографии является ключевым для выбора тактики дальнейшего углубленного обследования.

3. Для этих пациентов актуальной задачей является разработка алгоритма обследования для максимально раннего выявления причины эмболического ишемического инсульта и определения оптимальных методов вторичной профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых событий.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hart R. G., Diener H. C., Coutts S. B. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct // *Lancet Neurol.* 2014. – Vol. 13, № 4. – P. 429–438. Doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
2. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice / A. Nouh, M. Husain, T. Mehta, S. Yaghi // *Front Neurol.* – 2016. – № 7. – P. 37. Doi: 10.3389/fneur.2016.00037. eCollection 2016.
3. Saver J. L. Cryptogenic Stroke // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374, № 21. – P. 2065–2074. Doi: 10.1056/NEJMcp1503946.
4. Liebeskind A., Chinichian A., Schechter M. M. The moving embolus seed during serial cerebral angiography // *Stroke.* – 1971. – Vol. 2, № 5. – P. 440–443. Doi: 10.1161/01.STR.2.5.440.
5. Кулеш А. А., Дробаха В. Е., Шестаков В. В. Криптогенный инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 14–21. Doi: 10.14411/2074-2711-2019-4-14-21.
6. Ryoo S., Chung J. W., Lee M. J. et al. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. e002975. Doi: 10.1161/JAHA.115.002975.
7. Cryptogenic Stroke: Research and Practice / S. Yaghi, R. A. Bernstein, R. Passman, P. M. Okin // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 120, № 3. – P. 527–540. Doi: 10.1161/CIRCRESA.116.308447.
8. Шамалов Н. А., Кустова М. А. Криптогенный инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2014. – Т. 6, № 2S. – С. 42–49. Doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-42-49.
9. Ntaios G., Papavasileiou V., Milionis H. et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: an outcome analysis // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46, № 8. – P. 2087. 93.10.1161/Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009334.
10. Li L., Yin G. S., Geraghty O. C. et al. Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14, № 9. – P. 903–913. Doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5.
11. Bang O. Y., Ovbiagele B., Kim J. S. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45, № 4. – P. 1186–1194. Doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003720.

12. Калашикова Л. А., Добрынина Л. А. Ишемический инсульт в молодом возрасте // Журн. неврологии и психиатрии. – 2017. – Вып. 2. – С. 8.

13. Perera K. S., Swaminathan B., Veltkamp R. et al. Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults // Eur. Stroke J. – 2018. – Vol. 3, № 2. – P. 110–116. Doi: 10.1177/2396987318755585.

14. Alsheikh-Ali A. A., Thaler D. E., Kent D. M. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? // Stroke. – 2009. – Vol. 40, № 7. – P. 2349–2355. Doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828.

15. Kong Q., Ma X. Contributing Mechanisms of Aortic Atheroma in Ischemic Cerebrovascular Disease // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2015. – Vol. 24, № 12. – P. 2653–2659. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.033.

16. Zavala J. A., Amarrenco P., Davis S. M. et al. Aortic arch atheroma // Int. J. Stroke. – 2006. – Vol. 1, № 2. – P. 74–80. Doi: 10.1111/j.1747-4949.2006.00026.x.

17. Bang O. Y., Lee P. H., Joo S. Y. et al. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke // Ann. Neurol. – 2003. – Vol. 54, № 2. – P. 227–234. Doi: 10.1002/ana.1064. PMID: 12891675.

18. Ntaios G., Papavasileiou V., Milionis H. et al. Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis // Stroke. – 2015. – № 46. – P. 2087–2093. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009334.

19. Hankey G. J., Jamrozik K., Broadhurst R. J. et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study // Stroke. – 2000. – № 31. – P. 2080–2086. Doi: 10.1161/01.str.31.9.2080.

20. Kistler J. P. The risk of embolic stroke. Another piece of the puzzle // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331, № 22. – P. 1517–1519. Doi: 10.1056/NEJM199412013312211.

21. Mohr J. P., Thompson J. L. P., Lazar R. M. et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345, № 20. – P. 1444–1451. Doi: 10.1056/NEJMoa011258.

22. Sacco R. L., Prabhakaran S., Thompson J. L. P. et al. WARSS Investigators. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study // Cerebrovasc. Dis. – 2006. – Vol. 22, № 1. – P. 4–12. Doi: 10.1159/000092331.

23. Hart R. G., Sharma M., Mundl H. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 378, № 23. – P. 2191–2201. Doi: 10.1056/NEJMoa1802686.

24. Hans-Christoph Diener M. D., Ralph L. Sacco M. D., Donald Easton J. et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source // N. Engl. J. Med. – 2019. J. № 380. – P. 1906–1917. Doi: 10.1056/NEJMoa1813959.

REFERENCES

1. Hart R. G., Diener H. C., Coutts S. B. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct // Lancet Neurol. 2014;13(4):429–438. Doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.

2. Nouh A., Hussain M., Mehta T., Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice // Front Neurol. 2016;(7):37. Doi: 10.3389/fneur.2016.00037.

3. Saver J. L. Cryptogenic Stroke // N Engl J Med. 2016; 374(21):2065J. 2074. Doi: 10.1056/NEJMcp1503946.

4. Liebeskind A., Chinichian A., Schechter M. M. The moving embolus seed during serial cerebral angiography // Stroke. 1971;2(5):440–443. Doi: 10.1161/01.STR.2.5.440.

5. Kulesh A. A., Drobakha V. E., Shestakov V. V. Cryptogenic stroke // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2019;11(4):14–21. Doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-14-21.

6. Ryoo S., Chung J. W., Lee M. J. et al. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source // J. Am. Heart Assoc. 2016 ;5(3):e002975. Doi: 10.1161/JAHA.115.002975.

7. Yaghi S., Bernstein R. A., Passman R., Okin P. M. Cryptogenic Stroke: Research and Practice // Circ. Res. 2017;120(3):527–540. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308447.

8. Shamalov N. A., Kustova M. A. Cryptogenic stroke // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2014;6(2S): 42–49. Doi% 10.14412/2074-2711-2014-2S-42-49.

9. Ntaios G., Papavasileiou V., Milionis H., Makaritsis K., Vemmou A., Koroboki E. et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: an outcome analysis // Stroke. 2015;46(8):2087–2093. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009334.

10. Li L., Yiin G. S., Geraghty O. C. et al. Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study // Lancet Neurol. 2015; 14(9):903–913. Doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5.

11. Bang O. Y., Ovbiagele B., Kim J. S. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques // Stroke. 2014;45(4):1186–1194. Doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003720.

12. Kalashnikova L. A., Dobrynina L. A. Ischemic stroke at a young age // Journal of neurology and psychiatry. 2017;(8). Is. 2.

13. Perera K. S., Swaminathan B., Veltkamp R. et al. Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults // Eur. Stroke Journal. 2018;3(2):110–116. Doi: 10.1177/2396987318755585.

14. Alsheikh-Ali A. A., Thaler D. E., Kent D. M. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? // Stroke. 2009;40(7):2349–2355. Doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828.

15. Kong Q., Ma X. Contributing Mechanisms of Aortic Atheroma in Ischemic Cerebrovascular Disease // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2015;24(12):2653–2659. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.033.

16. Zavala J. A., Amarrenco P., Davis S. M. et al. Aortic arch atheroma // Int J Stroke. 2006. 1(2):74J–80. Doi: 10.1111/j.1747-4949.2006.00026.x.

17. Bang O. Y., Lee P. H., Joo S. Y., Lee J. S., Joo I. S., Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke // Ann Neurol. 2003; 4 (2):227–234. Doi: 10.1002/ana.1064. PMID: 12891675.

18. Ntaios G., Papavasileiou V., Milionis H., Makaritsis K., Vemmou A., Koroboki E., Manios E., Spengos K., Michel P., Vemmos K. Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis // Stroke. 2015;(46):2087–2093. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009334.

19. Hankey G. J., Jamrozik K., Broadhurst R. et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study // Stroke. 2000;(31):2080–2086. Doi: 10.1161/01.str.31.9.2080.

20. Kistler J. P. The risk of embolic stroke. Another piece of the puzzle // N Engl J Med. 1994;331(22):1517–1519. Doi: 10.1056/NEJM199412013312211.

21. Mohr J. P., Thompson J. L. P., Lazar R. M. et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // New Engl J Med. 2001;345(20):1444–1451. Doi: 10.1056/NEJMoa011258.

22. Sacco R. L., Prabhakaran S., Thompson J. L. P. et al. WARSS Investigators. Comparison of warfarin ver-

sus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study // *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(1):4–12. Doi: 10.1159/000092331.

23. Hart R. G., Sharma M., Mundl H. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined

Source // *N Engl J Med.* 2018;378(23):2191–2201. Doi: 10.1056/NEJMoa1802686.

24. Hans-Christoph Diener, Ralph L. Sacco, J. Donald Easton et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source // *N Engl J Med* 2019;(380):1906–1917. Doi: 10.1056/NEJMoa1813959

Информация об авторах

Меркурьева Полина Игоревна, врач-невролог центра профилактики инсультов, Городской консультативно-диагностический центр № 1 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1639-8650; **Богатенкова Юлия Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, зав. центром профилактики инсультов, Городской консультативно-диагностический центр № 1 (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-0101-715X; **Вознюк Игорь Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, главный внештатный специалист — невролог, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0340-4110; **Сорокоумов Виктор Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7527-1882; **Попов Евгений Александрович**, кандидат медицинских наук, главный врач, Городской консультативно-диагностический центр № 1 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1221-8042.

Information about authors

Merkureva Polina I., Neurologist of the Stroke Prevention Center, City consultative and diagnostic center № 1 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1639-8650; **Bogatenkova Julia D.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Stroke Prevention Center, City consultative and diagnostic center № 1 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0101-715X; **Voznyuk Igor A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Chief Freelance Neurologist (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0340-4110; **Sorokoumov Victor A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7527-1882; **Popov Evgeny A.**, Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician, City consultative and diagnostic center № 1 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1221-8042.



© CC BY Коллектив авторов, 2021
УДК 616-008.9-055.2-02 : 615.357
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-32-39

О. Д. Беляева^{1,2}, Д. Л. Бровин^{1*}, О. А. Беркович^{1,2}, Т. Л. Каронова^{1,2}, Н. А. Корельская²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

СВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С РИСКОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН

Поступила в редакцию 21.12.2020 г.; принята к печати 26.04.2021 г.

Резюме

Введение. Развитие метаболического синдрома (МС) у пациентов с абдоминальным ожирением (АО) может быть ассоциировано со снижением в крови протективного адипоцитокина — адипонектина (АН), который циркулирует в кровотоке в виде различных молекулярных форм. Считается, что высокомолекулярная форма АН обладает большей метаболической активностью. В настоящее время не ясно, какой уровень высокомолекулярного адипонектина (ВМАН) у женщин с АО ассоциируется с МС и его отдельными компонентами.

Цель — изучить роль высокомолекулярного адипонектина в формировании метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением.

Методы и материалы. Обследованы 302 женщины с АО и 161 женщина без АО. МС был диагностирован у 62,3 % пациенток.

Результаты. Концентрация общего адипонектина (ОАН) и ВМАН в сыворотке крови у женщин с МС ниже, чем у пациенток без МС ($p < 0,05$). По данным логистического регрессионного анализа, наиболее значимыми факторами, влияющими на риск МС, были низкая концентрация ВМАН в крови, возраст и индекс массы тела ($p < 0,05$).

Заключение. Установлено, что у женщин с АО при снижении концентрация ВМАН менее 1,96 мкг/мл в крови увеличен риск метаболического синдрома.

Ключевые слова: адипонектин, высокомолекулярный адипонектин, абдоминальное ожирение, метаболический синдром

Для цитирования: Беляева О. Д., Бровин Д. Л., Беркович О. А., Каронова Т. Л., Корельская Н. А. Связь концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови с риском метаболического синдрома у женщин. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(1):32–39. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-32-39.

* Автор для связи: Дмитрий Львович Бровин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dlbrown@mail.ru.

Olga D. Belyaeva^{1,2}, Dmitry L. Brovin^{1*}, Olga A. Berkovich^{1,2}, Tatyana L. Karonova^{1,2}, Natalia A. Korelskaya²

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

INTERACTION OF HIGH-MOLECULAR-WEIGHT ADIPONECTIN CONCENTRATION IN BLOOD SERUM WITH THE RISK OF METABOLIC SYNDROME IN WOMEN

Received 21.12.2020; accepted 26.04.2021

Summary

Introduction. The development of metabolic syndrome (MS) in patients with abdominal obesity (AO) may be associated with a low level of the adiponectin (AN) — protective adipocytokine. AN circulates in the blood in various molecular forms.

The high molecular weight AN is assumed to have greater metabolic activity. It is currently not clear what level of high molecular weight adiponectin (HMWA) in women with AO is associated with MS and its components.

The objective was to study the role of high molecular weight adiponectin in the development of metabolic syndrome in women with abdominal obesity.

Methods and materials. 302 women with AO and 161 women without AO were examined. MS was diagnosed in 62.3 % of patients.

Results. The concentration of total adiponectin (TAN) and HMAN in the blood serum in women with MS was lower than in patients without MS ($p < 0.05$). According to logistic regression analysis, the most significant factors influencing the risk of MS were low concentration of HMAN in the blood, age, and body mass index ($p < 0.05$).

Conclusions. It was found that women with AO and HMAN concentration of less than 1.96 $\mu\text{g/ml}$ in the blood had an increased risk of metabolic syndrome.

Keywords: adiponectin, high molecular weight adiponectin, abdominal obesity, metabolic syndrome

For citation: Belyaeva O. D., Brovin D. L., Berkovich O. A., Karonova T. L., Korelskaya N. A. Interaction of high-molecular-weight adiponectin concentration in blood serum with the risk of metabolic syndrome in women. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(1):32–39. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-32-39.

* **Corresponding author:** Dmitry L. Brovin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dlbrovin@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что метаболический синдром (МС) — комплекс факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а одним из основных его составляющих является абдоминальное ожирение (АО) [1, 2]. АО и МС являются широко распространенными патологическими состояниями в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации [3–5]. Более того, число пациентов с этой патологией постоянно увеличивается, при этом отмечено, что встречаемость МС у женщин выше, чем у мужчин [4].

В последние годы различными исследовательскими группами было изучено большое число факторов, которые потенциально могут ассоциироваться с риском МС [6–9]. Особое место среди них занимают адипоцитокины (лептин, адипонектин, оментин-1, резистин и др.), так как эти биологически активные вещества секретируются непосредственно жировой тканью и могут участвовать в регуляции различных физиологических процессов в организме человека [10]. Так, в ряде проведенных исследований было показано, что снижение концентрации адипонектина (АН) может повышать риск МС [11]. Известно, что АН — адипоцитокин (АЦ), циркулирующий в кровотоке в различных молекулярных формах [12]: низкомолекулярный АН (НМАН), среднемолекулярный АН (СМАН) и высокомолекулярный АН (ВМАН). Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что ВМАН — это та форма АН, которая определяет его многочисленные протективные эффекты [13]. Однако в других исследованиях аналогичной закономерности установлено не было [14, 15]. Таким образом, до настоящего времени не определено, какая из форм АН в большей степени и при какой концентрации ассоциируется с риском МС.

В связи с этим **цель** исследования — изучить роль высокомолекулярного адипонектина в формировании метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Обследованы 302 женщины с АО, которые составили основную группу. Критериями включения в исследование были наличие АО (IDF, 2005 г.); возраст 30–55 лет. В исследование не включали пациентов, имеющих вторичные формы ожирения, вторичную артериальную гипертензию, сахарный диабет I и II типов, гипертоническую болезнь III стадии, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, нарушения ритма и проводимости, пороки сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговые травмы, органические заболевания головного мозга, онкологические заболевания, тяжелую печеночную и (или) почечную недостаточность, алкоголизм, наркоманию, психические заболевания, острые или обострения хронических воспалительных заболеваний, системные заболевания соединительной ткани и васкулиты.

Медиана окружности талии (ОТ) у женщин с АО была 96 (80–139) см.

Группу сравнения составила 161 женщина без АО.

Концентрацию общего адипонектина (ОАН), ВМАН и инсулина сыворотки крови определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (ELISA) (наборы фирмы DRG, США). Липидный спектр сыворотки крови определяли ферментативным методом, уровень глюкозы плазмы крови — энзиматическим глюкозооксидативным методом (COBAS INTEGRA 400/700/800, Германия). Для оценки уровня инсулинорезистентности использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Homeostasis Model Model Model, HOMA) с вычислением индекса инсулинорезистентности HOMA–ИР. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле A. Quetelet et al.:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела}}{\text{рост}^2} \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

При статистической обработке данных использовали программу «SPSS 17.0» для Windows, программную систему «Statistica» для Windows (версия 5.5). Определение типа распределения

количественных показателей проводили с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. При невозможности определения типа распределения использовали преимущественно непараметрические методы анализа. Производили расчет медианы, минимума и максимума всех количественных показателей. Анализ частотных характеристик качественных показателей проводили с помощью непараметрических методов χ^2 , точного критерия Фишера. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществляли с использованием критериев Манна — Уитни. При оценке значимости коэффициента корреляции использован критерий Спирмана. Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (ОШ). Точные доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывали методом Фишера. Для выявления порогового уровня исследуемых параметров использовали метод построения классификационных деревьев. Для оценки влияния факторов на качественные переменные для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным использовали метод пошагового логистического регрессионного анализа. С целью расчета чувствительности и специфичности полученных математических моделей использовали ROC-анализ. Критическим уровнем значимости получаемых результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные женщины с АО и без АО были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$). У женщин с АО антропометрические показатели, уровни систолического и диастолического артериального давления, показатели липидного спектра значительно отличались от таковых показателей в группе сравнения. Так, у женщин с абдоминальным ожирением ИМТ ($30,67 (20,58 - 61,70) \text{ кг/м}^2$ и $22,27 (19,78 - 24,24) \text{ кг/м}^2$ соответственно; $p < 0,0001$), уровни систолического (САД) ($130 (100 - 180) \text{ мм рт. ст.}$ и $110 (100 - 120) \text{ мм рт. ст.}$ соответственно; $p < 0,0001$) и диастолического артериального давления (ДАД) ($80 (60 - 115) \text{ мм рт. ст.}$ и $70 (60 - 80) \text{ мм рт. ст.}$ соответственно; $p = 0,003$), концентрация общего холестерина (ОХС) ($5,49 (1,30 - 9,60) \text{ ммоль/л}$ и $4,45 (2,80 - 7,04) \text{ ммоль/л}$ соответственно; $p < 0,0001$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) ($3,68 (1,18 - 7,30) \text{ ммоль/л}$ и $2,44 (1,27 - 5,05) \text{ ммоль/л}$ соответственно; $p < 0,0001$), триглицеридов (ТГ) ($1,38 (0,35 - 4,74) \text{ ммоль/л}$ и $0,92 (0,42 - 2,64) \text{ ммоль/л}$ соответственно; $p < 0,0001$), глюкозы плазмы крови натощак ($5,28 (3,50 - 6,90) \text{ ммоль/л}$ и $4,66 (3,46 - 5,63) \text{ ммоль/л}$ соответственно; $p = 0,002$) были выше, а концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) ($1,23 (0,49 - 3,27) \text{ ммоль/л}$ и $1,64 (0,75 - 2,38) \text{ ммоль/л}$

соответственно; $p = 0,002$) была ниже, чем у пациенток без АО.

Концентрация ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО была ниже, чем у женщин без АО ($2,49 (0,82 - 8,81) \text{ мкг/мл}$ и $5,72 (2,34 - 10,37) \text{ мкг/мл}$ соответственно; $p < 0,0001$).

Установлено, что у женщин с АО концентрация ВМАН была связана с большинством исследуемых антропометрических и лабораторных показателей: отрицательные корреляционные связи были выявлены между концентрацией ВМАН и величиной окружности талии (ОТ) ($r = -0,219$; $p = 0,01$), ИМТ ($r = -0,161$; $p = 0,044$), уровнями САД ($r = -0,235$; $p = 0,006$) и ДАД ($r = -0,273$; $p = 0,002$), ХСЛПНП ($r = -0,119$; $p = 0,044$). Положительные корреляционные связи были установлены между концентрацией ВМАН и ХСЛПВП ($r = 0,237$; $p = 0,006$).

Среди женщин с АО метаболический синдром был диагностирован у $61,3 \% (n = 185)$. Пациентки с АО и МС были старше, чем больные АО без МС ($47 (30 - 55)$ и $45 (30 - 55)$ лет соответственно; $p = 0,004$). У больных АО выявлены отдельные компоненты МС, в частности, артериальная гипертензия (АГ) — у $64,9 \% (n = 196)$, сниженный уровень ХСЛПВП $< 1,3 \text{ ммоль/л}$ выявлен у $55,6 \% (n = 168)$, гипергликемия натощак $\geq 5,6 \text{ ммоль/л}$ — у $31,1 \% (n = 94)$, а концентрация ТГ $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$ — у $29,5 \% (n = 89)$ обследованных женщин с АО.

У пациенток с АО и метаболическим синдромом были больше ОТ, ИМТ, выше уровни САД, ДАД, чем у женщин с АО без МС. При анализе показателей липидного спектра сыворотки крови у женщин с АО и МС и без МС было установлено следующее: у женщин с МС концентрация ОХС, ХСЛПНП, ТГ была выше, а концентрация ХСЛПВП — ниже, чем у женщин без МС (табл. 1). Более высокие значения глюкозы крови были выявлены у женщин с АО и МС, чем у пациенток с АО без МС (табл. 1).

Установлено, что концентрация ОАН в сыворотке крови у женщин с АО и МС ниже, чем у женщин без метаболического синдрома и у женщин без АО ($15,52 (1,60 - 38,92) \text{ мкг/мл}$ и $19,78 (6,05 - 39,53) \text{ мкг/мл}$, $24,34 (6,07 - 40,33) \text{ мкг/мл}$ соответственно; $p_{1,2,3} < 0,05$).

В исследовании было показано, что у женщин с абдоминальным ожирением и МС концентрация ВМАН в сыворотке крови была ниже, чем у пациенток с АО без МС (рис. 1).

Для выявления порогового значения концентрации ВМАН, при котором увеличивается риск МС (IDF, 2005 г.), был использован метод построения классификационных деревьев. Было установлено, что при концентрации ВМАН ниже $1,96 \text{ мкг/мл}$ риск метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением повышен в $3,9$ раза (ОШ $3,9$; $95 \% \text{ ДИ } 1,53 - 9,97$; $p < 0,01$).

Таблица 1

**Антропометрические и лабораторные показатели у женщин с абдоминальным ожирением
с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома**

Table 1

**Anthropometric and laboratory parameters in women with abdominal obesity with metabolic syndrome
and without metabolic syndrome**

Показатель	Женщины с АО и МС (n = 185)	Женщины с АО без МС (n = 117)	p
Возраст, лет	47 (30 – 55)	45 (30 – 55)	0,004
ИМТ, кг/м ²	31,46 (22,77 – 61,70)	29,60 (20,58 – 46,29)	0,003
ОТ, см	98 (80 – 139)	92 (80 – 138)	0,001
САД, мм рт. ст.	135 (100 – 180)	120 (100 – 180)	0,0001
ДАД, мм рт. ст.	86 (60 – 115)	80 (60 – 110)	0,0001
ОХС, ммоль/л	5,59 (1,30 – 9,60)	5,38 (2,27 – 7,42)	0,011
ХСЛПНП, ммоль/л	3,70 (1,18 – 7,30)	3,51 (1,40 – 5,70)	0,04
ХСЛВП, ммоль/л	1,09 (0,49 – 2,43)	1,49 (0,64 – 3,27)	0,0001
ТГ, ммоль/л	1,55 (0,35 – 4,74)	1,05 (0,53 – 2,77)	0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,50 (3,70 – 6,90)	5,09 (3,50 – 6,90)	0,0001
Инсулин, мкЕД/мл	15,81 (1,90 – 93,35)	12,36 (1,0 – 47,64)	0,0001
НОМА – ИР	4,03 (0,47 – 24,59)	2,67 (0,23 – 11,48)	0,0001

При проведении пошагового логистического регрессионного анализа было установлено, что, помимо сниженной концентрации ВМАН, у женщин с АО основными факторами, влияющими на риск метаболического синдрома, были повышенный ИМТ и более старший возраст (табл. 2). Следует отметить, что концентрация ОАН не влияла на риск метаболического синдрома.

При проведении ROC-анализа установлено, что чувствительность и специфичность данной модели составляют 75,8 и 73,0 % соответственно (рис. 2).

Результаты крупных эпидемиологических исследований, проведенных в России и других странах мира, свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости ожирением среди людей трудоспособного возраста, что является серьезной медицинской и социальной проблемой [16]. Установлено, что ожирение, в том числе АО, — это фактор риска развития различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, и является важным компонентом МС [17].

В настоящее время интерес к изучению МС по-прежнему остается высоким. Механизм формирования МС и его составляющих при АО представляется многокомпонентным и сложным. Результаты исследований, выполненных в последние годы, позволяют предполагать, что развитие МС при АО связано с развитием дисбаланса адипоцитокинов. Различными исследовательскими группами продолжают открываться новые адипоцитокины и новые свойства уже известных АЦ. В частности, были открыты изомеры адипонектина (НМАН, СМАН и ВМАН) — одного из основных протективных адипоцитокинов, который обладает антиатерогенным, противовоспалительным и антидиабетическими свойствами [18]. Однако вопрос о том, какая из

молекулярных форм АН имеет наибольшее клиническое значение, остается в настоящее время открытым.

Так, в некоторых работах было установлено, что сниженная концентрация ОАН в крови может являться независимым фактором риска МС [19]. Результаты клинических исследований указывают на то, что риск МС и его отдельных компонентов может быть обусловлен сниженной концентрацией не только общего АН, но и других его молекулярных форм в крови [20, 21].

Нами было установлено, что концентрация ОАН и ВМАН у женщин с АО и метаболическим синдромом ниже, чем у пациенток без МС. Однако, по данным пошагового логистического регрессионного анализа, было показано, что, наряду с повышением ИМТ и возрастом, риск МС увеличивается только при сниженной концентрации ВМАН, а не ОАН. Это подтверждает патогенетические механизмы, которые могут связывать ожирение, при котором происходит снижение выработки ВМАН с формированием МС у женщин с АО. Также установлено, что с возрастом увеличивается вероятность развития метаболических нарушений и МС [22]. В проведенном исследовании мы также нашли подтверждение этому факту.

В литературе обсуждается вопрос о связи между сниженной концентрацией ВМАН не только с МС, но и отдельными его компонентами. Так, в исследовании D. Sushama et al. было установлено, что сниженная концентрация только ВМАН ассоциируется с риском инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета (СД) II типа [21]. Более того, в ряде работ было показано, что сниженная концентрация как общего АН, так и ВМАН в крови ассоциируется с различными компонентами

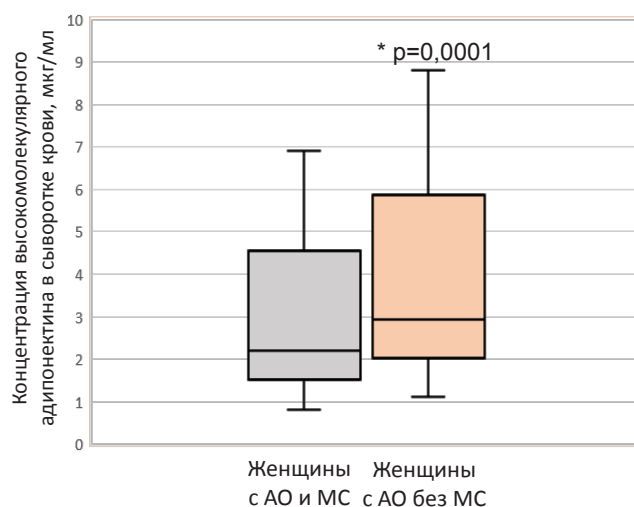


Рис. 1. Концентрация высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома

Fig. 1. Concentration of high-molecular-weight adiponectin in women with abdominal obesity with metabolic syndrome and without metabolic syndrome

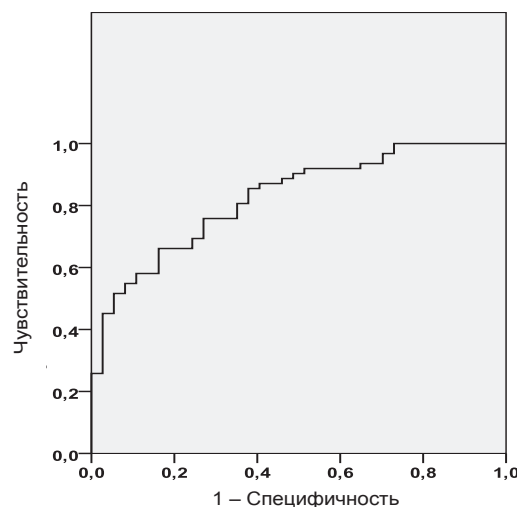


Рис. 2. Чувствительность и специфичность модели прогнозирования риска метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением (результаты ROC-анализа: AUC = 0,825; 95 % ДИ 0,744 – 0,906; p<0,001)

Fig. 2. Sensitivity and specificity of the model for predicting the risk of metabolic syndrome in women with abdominal obesity (the results of ROC analysis: AUC = 0.825; 95 % CI 0.744–0.906; p<0.001)

Таблица 2

Факторы, влияющие на риск метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением (модель по результатам пошагового логистического регрессионного анализа)

Table 2

Factors influencing the risk of metabolic syndrome in women with abdominal obesity (the model based on the results of a step-by-step logistic regression analysis)

Фактор	B	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	ОШ	ДИ	p
ИМТ	0,144	0,061	5,544	1,155	1,025 – 1,303	0,019
Возраст	0,112	0,041	7,512	1,119	1,032 – 1,212	0,006
ВМАН	–0,670	0,207	10,528	0,512	0,341 – 0,767	0,001
Константа	–4,813	2,401	4,019	0,008	–	0,045

МС (сниженной концентрацией ХСЛПВП, гипертриглицеридемией и ИР) [14, 15]. В другой работе [23] авторами было установлено, что при снижении уровня общего АН, ВМАН, НМАН в крови повышается риск ИР и СД II типа.

В ранее проведенном исследовании нами было установлено, что концентрация ВМАН у женщин с АО менее 4,6 мкг/мл ассоциировалась с увеличением риска развития артериальной гипертензии в 5,9 раза [24]. Однако в настоящее время остается открытым вопрос, при какой пороговой концентрации ВМАН может повышаться риск МС. В литературе имеются единичные публикации по этой теме. Так, по данным мета-анализа E. Falahi et al. [25], было установлено, что при снижении уровня ВМАН в крови менее 2,5 мкг/мл риск МС увеличен. В работе G. Yuan et al. [26] было показано, что при концентрации ВМАН менее 1,55 мкг/мл и окситоцина 8,78 пг/л в сыворотке крови риск МС повышен у пациентов

с абдоминальным ожирением в китайской популяции. В нашем исследовании было выявлено, что концентрация ВМАН ниже 1,96 мкг/мл ассоциируется с риском МС у женщин с АО. Результаты нашего исследования согласуются с результатами работы G. Yuan et al. [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у женщин с абдоминальным ожирением уровень общего и высокомолекулярного адипонектина снижен. Факторами, влияющими на риск метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением, являются высокомолекулярный адипонектин, индекс массы тела и возраст. Установлены пороговые значения концентрации высокомолекулярного адипонектина: при его концентрации в крови ниже 1,96 мкг/мл риск метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением повышен в 3,9 раза.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gharipour M., Sadeghi M., Nezafati P. et al. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Triglyceride/High-Density Lipoprotein versus Metabolic Syndrome Criteria // J. Res. Health. Sci. – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. e00442.
2. Cavallari I., Cannon C. P., Braunwald E. et al. Metabolic syndrome and the risk of adverse cardiovascular events after an acute coronary syndrome // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2018. – Vol. 25, № 8. – P. 830–838. Doi: 10.1177/2047487318763897.
3. Жернакова Ю. В., Железнова Е. А., Чазова И. Е. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // Терапевт. арх. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 14–22. Doi: 10.15829/1560-4071-2020-3815.
4. Sigit F. S., Tahapary D. L., Trompet S. et al. The prevalence of metabolic syndrome and its association with body fat distribution in middle-aged individuals from Indonesia and the Netherlands: a cross-sectional analysis of two population-based studies // Diabetol. Metab. Syndr. – 2020. – № 12. – P. 2. Doi: 10.1186/s13098-019-0503-1.
5. Saklayen M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // Curr. Hypertens. Rep. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 12. Doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
6. Kang D. R., Yadav D., Koh S. B. et al. Impact of Serum Leptin to Adiponectin Ratio on Regression of Metabolic Syndrome in High-Risk Individuals: The ARIRANG Study // Yonsei Med. J. 2017. – Vol. 58, № 2. – P. 339–346. Doi: 10.3349/ymj.2017.58.2.339.
7. Karuwanarint P., Phonrat B., Tungtrongchitr A. et al. Vitamin D-binding protein and its polymorphisms as a predictor for metabolic syndrome // Biomark. Med. – 2018. – Vol. 12, № 5. – P. 465–473. Doi: 10.2217/bmm-2018-0029.
8. Предикторы метаболического синдрома у юношей и лиц молодого возраста в зависимости от степени их половозрелости и причины ожирения // Л. К. Церцвадзе, М. В. Авдеева, Л. В. Щеглова, М. Ю. Ерина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5.
9. Perez E. S., Medina M. A. G., Lomeli M. L. et al. Association between serum uric acid and metabolic syndrome components in prepubertal obese children (Tanner Stage I) from Nuevo León, Mexico – a preliminary study // BMC Obes. – 2017. – № 4. – P. 25. Doi: 10.1186/s40608-017-0160-6.
10. Kahn C. R., Wang G., Lee K. Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome // J. Clin. Invest. – 2019. – Vol. 129, № 10. – P. 3990–4000. Doi: 10.1172/JCI12918.
11. Magaña Gomez J. A., Moreno-Mascareño D., Angulo Rojo C. E. et al. Association of Total and High Molecular Weight Adiponectin with Components of Metabolic Syndrome in Mexican Children // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 180–188. Doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0113.
12. Ryu J., Loza C. A., Xu H. et al. Potential Roles of Adiponectin Isoforms in Human Obesity with Delayed Wound Healing // Cells. – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 1134. Doi: 10.3390/cells8101134.
13. Brännmark C., Kay E. I., Örtengren Kugelberg U. et al. Adiponectin is secreted via caveolin 1-dependent mechanisms in white adipocytes // J. Endocrinol. – 2020. – Vol. 247, № 1. – P. 25–38. Doi: 10.1530/JOE-20-0078.
14. Mente A., Meyre D., Lanktree M. B. et al. Causal Relationship between Adiponectin and Metabolic Traits: A Mendelian Randomization Study in a Multiethnic Population // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. e66808. Doi: 10.1371/journal.pone.0066808.
15. Horakova D., Stepanek L., Nagelova R. et al. Total and high-molecular-weight adiponectin levels and prediction of insulin resistance // Endokrynol. Pol. – 2018. – Vol. 69, № 4. – P. 375–380. Doi: 10.5603/EP.a2018.0035.
16. Prevalence of overweight and obesity among adults. URL: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/adults/en (дата обращения: 12.02.2021).
17. Stanford F. C., Johnson E. D., Claridy M. D. et al. The Role of Obesity Training in Medical School and Residency on Bariatric Surgery Knowledge in Primary Care Physicians // Int. J. Family. Med. – 2015. – P. 841249.
18. Парфенова Н. С., Тянянский Д. А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 84–96.
19. Premchandra Singh Y., Joshita L., Sukla Bablu Das et al. Plasma adiponectin is an independent predictor of metabolic syndrome // J. Diabetes. Metab. – 2012. – № 3. – P. 8.
20. Liu Z., Liang S., Que S. et al. Meta-Analysis of Adiponectin as a Biomarker for the Detection of Metabolic Syndrome // Front Physiol. – 2018. – № 9. – P. 1238.
21. Acharya S. D., Evans R. W., Brooks M. M. et al. Total and high-molecular-weight adiponectin levels in relation to insulin resistance among overweight/obese adults // Cent. Asian. J. Glob. Health. 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 55. Doi: 10.5195/cajgh.2013.55.
22. Ford E. S., Giles W. H., Dietz W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. – 2002. – Vol. 287, № 3. – P. 356–359. Doi: 10.1001/jama.287.3.356.
23. Iwata M., Hara K., Kamura Y. et al. Ratio of low molecular weight serum adiponectin to the total adiponectin value is associated with type 2 diabetes through its relation to increasing insulin resistance // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e0192609. Doi: 10.1371/journal.pone.0192609.
24. Беляева О. Д., Бровин Д. Л., Березина А. В. и др. Уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 442–449. Doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-442-449.
25. Falahi E., Khalkhali Rad A. H., Roosta S. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? // Diabetes Metab. Syndr. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 366–372.

26. Yuan G., Qian W., Pan R. et al. Reduced circulating oxytocin and High-Molecular-Weight adiponectin are risk factors for metabolic syndrome // *Endocr. J.* – 2016. – Vol. 63, № 7. – P. 655–662. Doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0078.

REFERENCES

- Gharipour M., Sadeghi M., Nezafati P., Dianat-khah M., Sarrafzadegan N. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Triglyceride/High-Density Lipoprotein versus Metabolic Syndrome Criteria // *J Res Health Sci.* 2019; 19(2):e00442.
- Cavallari I., Cannon C. P., Braunwald E. et al. Metabolic syndrome and the risk of adverse cardiovascular events after an acute coronary syndrome // *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(8):830–838. Doi:10.1177/2047487318763897.
- Zhernakova Yu. V., Zheleznova E. A., Chazova I. E. et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study – ESSE-RF // *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(10):14–22. (In Russ.). Doi: 10.15829/1560-4071-2020-3815.
- Sigit F. S., Tahapary D. L., Trompet S., Sartono E., Willems van Dijk K., Rosendaal F. R., de Mutsert R. The prevalence of metabolic syndrome and its association with body fat distribution in middle-aged individuals from Indonesia and the Netherlands: a cross-sectional analysis of two population-based studies // *Diabetol Metab Syndr.* 2020;(12):2. Doi: 10.1186/s13098-019-0503-1.
- Saklayen M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // *Curr Hypertens Rep.* 201820(2):12. Doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- Kang D. R., Yadav D., Koh S. B., Kim J. Y., Ahn S. V. Impact of Serum Leptin to Adiponectin Ratio on Regression of Metabolic Syndrome in High-Risk Individuals: The ARIRANG Study // *Yonsei Med J.* 2017;58(2):339–346. Doi: 10.3349/ymj.2017.58.2.339.
- Karuwanarint P., Phonrat B., Tungtrongchitr A., Suriyaprom K., Chuengsamarn S., Schweigert F. J., Tungtrongchitr R. Vitamin D-binding protein and its polymorphisms as a predictor for metabolic syndrome // *Biomark Med.* 2018; 12(5):465–473. Doi: 10.2217/bmm-2018-0029.
- Tsertsvadze L. K., Avdeeva M. V., Scheglova L. V., Erina M. Y. Predictors of metabolic syndrome in young men depending on the degree of ourification and reason of obesity // *Modern Problems of Science and Education.* 2019;5. (In Russ.).
- Perez E. S., Medina M. A. G., Lomeli M. L., González V. T., Pérez J. Z. V., Lavalle González F. J., Imrhan V., Juma S., Vijayagopal P., Boonme K., Prasad C. Association between serum uric acid and metabolic syndrome components in prepubertal obese children (Tanner Stage I) from Nuevo León, Mexico – a preliminary study // *BMC Obes.* 2017; (4):25. Doi: 10.1186/s40608-017-0160-6.
- Kahn C. R., Wang G., Lee K. Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome // *J Clin Invest.* 2019;129(10):3990–4000. Doi: 10.1172/JCI12918.
- Magaña Gomez J. A., Moreno-Mascareño D., Angulo Rojo C. E., de la Peña G. D. Association of Total and High Molecular Weight Adiponectin with Components of Metabolic Syndrome in Mexican Children // *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(2):180–188. Doi: 10.4274/jcrpe.galeos.2019.2019.0113.
- Ryu J., Loza C. A., Xu H. et al. Potential Roles of Adiponectin Isoforms in Human Obesity with Delayed Wound Healing // *Cells.* 2019;8(10):1134. Doi: 10.3390/cells8101134.
- Brännmark C., Kay E. I., Örtengren Kugelberg U. et al. Adiponectin is secreted via caveolin 1-dependent mechanisms in white adipocytes // *J Endocrinol.* 2020;247(1):25–38. Doi: 10.1530/JOE-20-0078.
- Mente A., Meyre D., Lanktree M. B., Heydarpour M., Davis A. D., Miller R. et al. Causal Relationship between Adiponectin and Metabolic Traits: A Mendelian Randomization Study in a Multiethnic Population // *PLoS ONE.* 2013; 8(6):e66808. Doi: 10.1371/journal.pone.0066808.
- Horakova D., Stepanek L., Nagelova R., Pastucha D., Azeem K., Kollarova H. Total and high-molecular-weight adiponectin levels and prediction of insulin resistance // *Endokrynol Pol.* 2018;69(4):375–380. Doi: 10.5603/EP.a2018.0035.
- Prevalence of overweight and obesity among adults. Available at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en (accessed: 12.02.2021).
- Stanford F. C., Johnson E. D., Claridy M. D., Earle R. L., Kaplan L. M. The Role of Obesity Training in Medical School and Residency on Bariatric Surgery Knowledge in Primary Care Physicians // *Int J Family Med.* 2015;841249.
- Parfenova N. S., Tanyanskiy D. A. Adiponectin: beneficial effects on metabolic and cardiovascular dysfunctions // *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2013; 19(1):84–96. (In Russ.) Doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-1-84-96Y.
- Premchandra Singh Y., Joshita L., Sukla Bablu Das et al. Plasma adiponectin is an independent predictor of metabolic syndrome // *J Diabetes Metab.* 2012;(3):8.
- Liu Z., Liang S., Que S., Zhou L., Zheng S., Mardinoglu A. Meta-Analysis of Adiponectin as a Biomarker for the Detection of Metabolic Syndrome // *Front Physiol.* 2018; (9):1238.
- Acharya S. D., Evans R. W., Brooks M. M., Linkov F., Burke L. E. Total and high-molecular-weight adiponectin levels in relation to insulin resistance among overweight/obese adults // *Cent Asian J Glob Health.* 2013;2(2):55. Doi: 10.5195/cajgh.2013.55.
- Ford E. S., Giles W. H., Dietz W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.* 2002; 287(3):356–359. Doi: 10.1001/jama.287.3.356.
- Iwata M., Hara K., Kamura Y., Honoki H., Fujisaka S., Ishiki M. et al. Ratio of low molecular weight serum adiponectin to the total adiponectin value is associated with type 2 diabetes through its relation to increasing insulin resistance. *PLoS ONE.* 2018;13(3):e0192609. Doi: 10.1371/journal.pone.0192609.
- Belyaeva O. D., Brovin D. I., Berezina A. V., Karonova T. L., Chubenko E. A., Baranova E. I., Berkovich O. A. Total and high-molecular weight adiponectin level in hypertensive women with abdominal obesity // *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2014;20(5):442–449. Doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-442-449.
- Falahi E., Khalkhali Rad A. H., Roosta S. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? // *Diabetes. Metab. Syndr.* 2015;9(4):366–372.
- Yuan G., Qian W., Pan R., Jia J., Jiang D., Yang Q., Wang S., Liu Y., Yu S., Hu H., Sun W., Ye J., Mao C., Zhuang R., Zhou L. Reduced circulating oxytocin and High-Molecular-Weight adiponectin are risk factors for metabolic syndrome // *Endocr. J.* 2016;63(7):655–662. Doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0078.

Информация об авторах

Беляева Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник института эндокринологии НИЛ метаболического синдрома, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5349-2227; **Бровин Дмитрий Львович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2394-9855; **Беркович Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5358-5968; **Каронова Татьяна Леонидовна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), зав. НИЛ клинической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1547-0123; **Корельская Наталья Аркадьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9551-499X.

Information about authors

Belyaeva Olga D., Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Freelance Research Fellow of the Research Laboratory of Metabolic Syndrome of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5349-2227; **Brovin Dmitry L.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2394-9855; **Berkovich Olga A.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Freelance Research Fellow of the Research Laboratory of Metabolic Syndrome of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5358-5968; **Karonova Tatyana L.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Head of the Research Laboratory of Clinical Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1547-0123; **Korelskaya Natalia A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9551-499X.



© СС 0 Коллектив авторов, 2021
УДК 616.718-001.5-089.22
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-40-51

Е. А. Щепкина^{1,2*}, И. В. Лебедков¹, Л. Н. Соломин^{1,3}, К. Л. Корчагин¹, Ф. К. Сабиров¹,
Д. Г. Парфеев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УДЛИНЕНИЯ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПО ИЛИЗАРОВУ И «ПОВЕРХ» ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО СТЕРЖНЯ

Поступила в редакцию 08.12.2020 г.; принята к печати 26.04.2021 г.

Резюме

Введение. Методика удлинения костей поверх гвоздя (УПГ) сочетает преимущества чрескостного остеосинтеза и внутренней фиксации.

Цель исследования — сравнить эффективность применения, оценить структуру и частоту осложнений у пациентов, пролеченных по методике УПГ и при удлинении по Илизарову.

Методы и материалы. Проанализированы 55 случаев УПГ бедра и голени и 64 случая удлинения по Илизарову (чрескостный остеосинтез, ЧО). Сравнивали длительность периода внешней фиксации, осложнения и качество жизни пациентов.

Результаты. Период чрескостного остеосинтеза при УПГ был в 4 раза меньше, чем в группе ЧО. При УПГ отмечено 25 (45,5 %) осложнений, в группе ЧО — 54 (84,4 %) осложнения. В обеих группах при удлинении бедренной кости отмечено большее число осложнений. Воспаления в области чрескостных элементов при УПГ бедра отмечались в 2,5 раза реже, чем в группе ЧО. Контрактуры коленного сустава встречались только при ЧО в 11,4 %. Контрактура голеностопного сустава при удлинении голени отмечена с одинаковой частотой. Нарушения процессов консолидации при удлинении бедра отмечены в 2 раза чаще в группе УПГ, при удлинении голени — в 5 раз чаще в группе ЧО. Преждевременное сращение отмечено только при УПГ. Переломов чрескостных элементов было в 2 раза меньше в группе УПГ.

Заключение. Сокращение периода чрескостного остеосинтеза при УПГ коррелирует со снижением осложнений в 2 раза и повышением комфортности лечения. УПГ перспективно для более широкого клинического применения.

Ключевые слова: неравенство длин конечностей, удлинение длинных костей по Илизарову, удлинение поверх гвоздя, комбинированное применение чрескостного и интрамедуллярного блокированного остеосинтеза

Для цитирования: Щепкина Е. А., Лебедков И. В., Соломин Л. Н., Корчагин К. Л., Сабиров Ф. К., Парфеев Д. Г. Сравнительная оценка удлинения длинных костей нижних конечностей по Илизарову и «поверх» интрамедуллярного стержня. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(1):40–51. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-40-51.

* Автор для связи: Елена Андреевна Щепкина, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России, 195427, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8. E-mail: shchepkina_elena@mail.ru.

Elena A. Shchepkina^{1,2*}, Ivan V. Lebedkov¹, Leonid N. Solomin^{1,3}, Konstantin L. Korchagin¹,
Fani K. Sabirov¹, Dmitriy G. Parfeev¹

¹ Vreden National Medical Center for Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

LOWER LIMBS LENGTHENING OVER THE INTRAMEDULLARY NAIL VERSUS LENGTHENING BY ILIZAROV TECHNIQUE

Received 08.12.2020; accepted 26.04.2021

Summary

Introduction. Lengthening over the nail (LON) combines the advantages of external and internal fixations.

The **objective** was to compare the effectiveness of the application, to assess the structure and frequency of complications in patients treated with lengthening by Ilizarov technique and lengthening over the nail.

Methods and materials. We analyzed 55 LON cases and 64 cases lengthening by Ilizarov technique. The duration of the external fixation period, complications and quality of the patient life were compared.

Results. The external fixation period in LON group was 4 times less than in the Ilizarov technique group. There were 25 complications (45.5 %) in LON group and 54 complications (84.4 %) in the Ilizarov technique group. Femur lengthening was associated with a greater number of complications in both groups. Pin infections were 2.5 times less frequently in the femur LON group. Knee contractures were only in Ilizarov technique group (11.4 %). Ankle joint contracture was noted with the same frequency during tibial lengthening in both groups. Disorders of the consolidation were 2 times more often in the femur LON group and 5 times more often in the tibial lengthening with Ilizarov technique. Premature fusion was observed only in the LON group. There were 2 times less fractures of the half-pins and wires in the LON group.

Conclusions. A reduction of external fixation period in LON group correlates with the 2-fold decrease of complications and an increase of the treatment comfort. LON is promising for wider clinical applications.

Keywords: limb lengths discrepancy, lower limb lengthening by Ilizarov technique, lengthening over the nail, combined use of transosseous and intramedullary blocked osteosynthesis

For citation: Shchepkina E. A., Lebedkov I. V., Solomin L. N., Korchagin K. L., Sabirov F. K., Parfeev D. G. Lower limbs lengthening over the intramedullary nail versus lengthening by Ilizarov technique. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(1):40–51. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-40-51.

* **Corresponding author:** Elena A. Shchepkina, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden, 8, Academician Baykova str., Saint Petersburg, 195427, Russia. E-mail: shchepkina_elena@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Удлинение длинных костей нижних конечностей по Илизарову до настоящего момента остается одним из наиболее часто используемых методов при лечении больных с врожденными и приобретенными укорочениями [1–4]. Преимуществами являются минимальная травматичность, возможность точного дозированного воздействия на костные фрагменты [1–5]. Однако применение чрескостного остеосинтеза при удлинении конечностей до 90 % случаев сопровождается специфическими осложнениями: развитием трансфиксационных контрактур, воспалением мягких тканей в местах проведения чрескостных элементов, переломами чрескостных элементов, вторичными деформациями после демонтажа аппарата [6–10]. Кроме этого, необходимость длительного «ношения» громоздких внешних конструкций снижает качество жизни пациента в процессе лечения [11]. Альтернативой является применение интрамедуллярных дистракторов. Данные методики являются высокочастотными, а конструкции не сертифицированы на территории Российской Федерации. С точки зрения использования преимуществ как чрескостного остеосинтеза, так и внутренней фиксации, заслуживает внимания методика «удлинение поверх гвоздя» (УПГ) (Lengthening Over the

Nail, LON) с использованием интрамедуллярных блокируемых стержней, разработанная D. Paley в 90-х гг. [12]. А. Т. Fragomen et al. [13] отмечают экономическое преимущество данной методики по сравнению с удлинением интрамедуллярным дистрактором. На современном этапе метод широко применяется в клинической практике и постоянно совершенствуется [14–17]. В том числе экспериментальные и клинические исследования, проводимые в НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена, позволили с помощью экстракостальных фиксаторов [18] решить такую проблему, как заклинивание интрамедуллярного стержня чрескостными элементами; в эксперименте показано, что структура дистракционного регенерата после формирования кортикальных пластинок качественно не отличается от традиционного удлинения по Илизарову [19].

Цель исследования — сравнить эффективность применения, оценить структуру и частоту осложнений у пациентов, пролеченных с применением методики удлинения поверх гвоздя, и у пациентов, в лечении которых использовали классический метод Илизарова.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Дизайн исследования — ретроспективное когортное нерандомизированное.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Table 1

General characteristics of patients

Показатель	Гр-1 (УПГ)		Гр-2 (ЧО)	
	бедро	голень	бедро	голень
Число случаев удлинения, n	35	20	35	29
Соотношение по полу М/Ж, n	23/12	16/4	23/12	20/9
Возраст, лет	(35,0±8,0)	(31,8±10,0)	(33,5±9,0)	(32,5±10,3)
Величина укорочения, мм	(66,3 ±31,7)	(45,5±12,6)	(53,4±17,8)	(52,1±21,9)
Величина удлинения, мм	(42,6±10,2)	(40,0±8,0)	(45,5±9,5)	(42,8±12,0)

Таблица 2

Этиология укорочения

Table 2

Etiology of shortening

Этиология		Гр-1 (УПГ), n		Гр-2 (ЧО), n	
		бедро	голень	бедро	голень
Врожденное		4	9	10	9
Последствия травмы	Всего	28	8	20	18
	В том числе с хроническим остеомиелитом в фазе ремиссии	10	3	3	4
Последствия перенесенного остеомиелита	Гематогенного	2	1	1	—
	Послеоперационного (инфекция после эндопротезирования)	1	2	4	2
Всего		35	20	35	29

В исследование включены пациенты, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» за период 2005–2019 гг. (табл. 1). Проанализированы 55 случаев монолокального удлинения (35 – бедренная кость и 20 – большеберцовая) по методике УПГ, которые составили группу 1 (Гр-1 – УПГ), и 64 случая монолокального удлинения по Илизарову бедренной (n = 35) и большеберцовой (n = 29) костей, которые составили группу 2 (Гр-2 – ЧО). Группы были сравнимы (p > 0,05) по возрасту, полу и величине удлинения (табл. 1). Этиология укорочений показана в табл. 2.

Хирургическая техника. При удлинении по Илизарову применяли методику комбинированного чрескостного остеосинтеза с учетом рекомендуемых позиций по проведению чрескостных элементов [20]. После монтажа аппарата внешней фиксации выполняли остеотомию по де Бастияни. Дистракцию начинали на 5-е сутки после операции, в темпе 1 мм в сутки за 4 приема. После формирования 3 см регенерата темп уменьшали до 0,75–0,5 мм в сутки. По окончании удлинения у 7 пациентов потребовалась коррекция механической оси конечности. При формировании кортикальных пластинок по данным контрольных рентгенограмм на $\frac{3}{4}$ окружности на всем протяжении регенерата аппарат демонтировали после прове-

дения клинической и динамической пробы. Гипсовую иммобилизацию не применяли, на голени использовали съемные тьюра в течение 2 месяцев.

Для УПГ бедренной и большеберцовой костей использовали стандартные интрамедуллярные стержни. Для подготовки канала производили римирование до диаметра, превышающего диаметр стержня на 2 мм. При УПГ бедренной кости, в зависимости от уровня планируемой остеотомии, применяли антеградный (21 случай) или ретроградный (13 случаев) способ введения стержня. Соответственно введению стержня его блокировали в проксимальном или дистальном отделе. В случае, если на предшествующем этапе лечения при интрамедуллярном остеосинтезе перелома или ложного сустава римирование было недостаточным, выполняли реостеосинтез. Если канал был подготовлен с учетом планируемого удлинения (рис. 1, а), удаляли дистальные или проксимальные блокирующие винты. Аппарат внешней фиксации компоновали на основе трех опор, использовали экстракортикальные фиксаторы [18]. На голени во всех случаях применяли антеградный метод введения интрамедуллярного стержня, который блокировали в проксимальном отделе. Аппарат монтировали на основе трех опор, чрескостные элементы проводили тангенциально и ниже стержня. Остеотомии

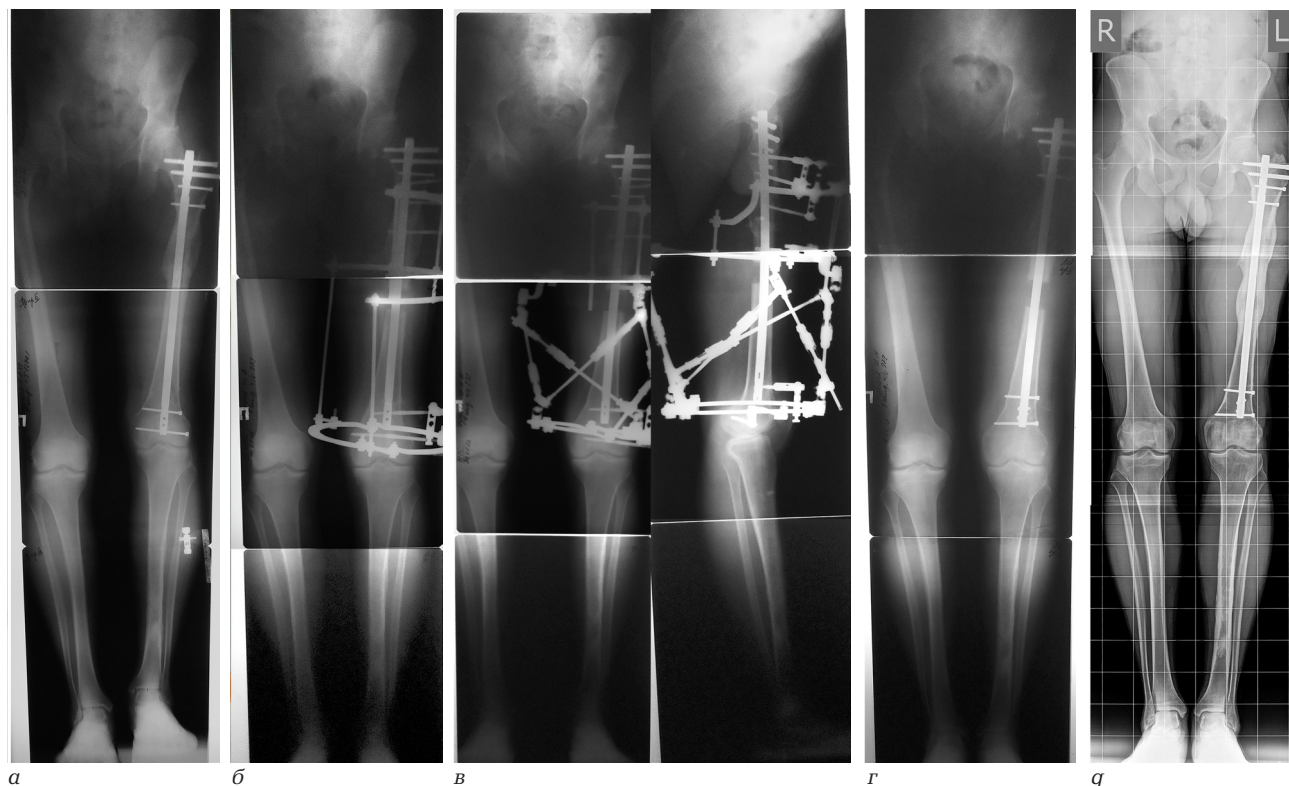


Рис. 1. Рентгенограммы нижних конечностей пациента Ф. в процессе удлинения левой бедренной кости: а — до удлинения, достигнуто сращение на уровне ложного сустава; б — в начале дистракции; в — окончание дистракции с помощью ортопедического гексапода; г — после перехода на внутреннюю фиксацию; г — через 2 года после лечения

Fig. 1. X-ray of the lower extremities of patient F. in the process of lengthening the left femur: а — before lengthening, fusion was achieved at the level of the pseudarthrosis; б — at the beginning of distraction; в — end of distraction using an orthopedic hexapod; г — after conversion to internal fixation; г — 2 years after treatment

выполняли пилой Джигли на стержне, пересекая оставшуюся кортикальную пластинку остеотомом, или по де Бастиани на этапе введения стержня. Дистракцию начинали с 7–10-х суток после операции с темпом 1 мм в сутки за 4 приема (рис. 1, б). По результатам рентген-контроля темп увеличивали до 2–3 мм в сутки за 8 приемов при недостаточном диастазе, что потребовалось у 15 из 35 пациентов. При заклинивании стержня в 1 случае применили ортопедический гексапод (рис. 1, в). По окончании дистракции стержень блокировали по статической схеме, аппарат демонтировали (рис. 1, г). В периоде дистракции и после перехода на внутреннюю фиксацию разрешали дозированную нагрузку при ходьбе, полную — при формировании кортикальных пластинок на $\frac{3}{4}$ окружности регенерата на всем его протяжении (что соответствует условиям демонтажа аппарата в Гр-2). Динамизации стержня не проводили (рис. 1, г).

Оценка результатов. При анализе сравнивали между группами длительность периода чрескостного остеосинтеза (ПЧО) и осложнения. Осложнения оценивали с использованием классификация J. Caton [7, 10]. Качество жизни пациентов оценивали с использованием опросника LEFS и SF-36 до операции, через 6 месяцев и 1–2 года после перехода к полной нагрузке для группы УПГ, для группы ЧО — после демонтажа аппарата.

Статистический анализ. Расчеты производили в программах «Microsoft Excel» для Windows и «Statistica 10» для Windows. Использовали методы описательной статистики, представление абсолютных значений и долевые соотношения. Большая часть исследуемых данных не соотносилась с нормальным распределением. Поэтому для обработки этих данных использовали методы непараметрической статистики и экспертного анализа. Сопоставление количественных признаков между группами сравнения выполняли с применением критерия Манна — Уитни. При сравнении зависимых выборок для одной и той же группы пациентов применяли непараметрический критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В Гр-1 укорочение устранено полностью в 32 случаях, в 11 сохранялось укорочение до 2 см, которое компенсировалось стельками в обувь, остальным пациентам требовались следующие этапы удлинения конечности. В Гр-2 в 7 случаях пациенты нуждались в дополнительных этапах удлинения, в 5 — сохранялось укорочение до 2 см, в 52 — укорочение устранено полностью. Период дистракции в среднем был незначительно более длительным в Гр-2, но без достоверной разницы ($p > 0,05$). В Гр-1 у 26 из 55 пациентов сразу после

Таблица 3

Величина удлинения, периоды distraction и фиксации

Table 3

Elongation value, periods of distraction and fixation

Показатель	Гр-1 (УПГ)		Гр-2 (ЧО)	
	бедро	голень	бедро	голень
Величина удлинения, см	(42,6±10,2)	(40,0±8,0)	(45,5±9,5)	(42,8±12,0)
Период distraction, дни	(54,9±21,3)	(50,8±14,2)	(62,1±15,9)	(59,6±26,9)
Период фиксации, дни	(16,3±18,0)	(26,4±23,6)	(240,3±125,7)	(279,9±103,2)
Индекс фиксации, дни/см	—	—	(56,0±31,9)	(68,8±27,1)
ПЧО, дни	(79,1±33,4)	(84,4±29,3)	(306,2±134,3)	(339,5±111,0)
ИЧО, дни/см	(17,9±5,6)	(21,7±7,5)	(71,1±33,8)	(80,5±27,4)

окончания distraction было запланировано и выполнено в первые 3 суток блокирование стержня и демонтаж аппарата. У остальных пациентов был вынужденный период фиксации от 5 до 116 дней, что связано с организационными проблемами повторной госпитализации или сопутствующей патологией. В Гр-2 период фиксации для бедренной кости и голени значимых различий не имел. ПЧО в Гр-1 был в 4 раза меньше, чем в Гр-2, как и индекс чрескостного остеосинтеза (ИЧО) (табл. 3).

Осложнения в Гр-1 отмечены у 20 пациентов — 25 осложнений (45,5 %); в Гр-2 у 43 пациентов — 54 осложнения (84,4 %). В обеих группах при удлинении бедренной кости отмечено большее число осложнений, чем при удлинении голени. Так, в Гр-1 при УПГ бедренной кости было 18 (51,4 %) осложнений, тогда как при УПГ голени — 7 (35 %). В Гр-2 — 35 (100 %) и 19 (65,5 %) соответственно. Осложнения категории Caton I, не потребовавшие дополнительных хирургических манипуляций и не отразившиеся на результате лечения, отмечены в Гр-1 в 10 (18,2 %) случаях, в Гр-2 — в 20 (30,3 %) случаях. Осложнения категории Caton II, потребовавшие дополнительных хирургических манипуляций, но не отразившиеся на результате лечения, отмечены в Гр-1 в 15 (27,3 %) случаях, в Гр-2 — в 33 (51,6 %) случаях. Осложнения категории Caton III, при которых даже в результате дополнительных хирургических вмешательств не было достигнуто результата, отмечены в каждой группе в 1 случае. Воспаление в области чрескостных элементов в Гр-2 отмечены в 2,2 раза чаще, чем в Гр-1: 28,1 и 12,7 % соответственно. При этом преимущественно это были осложнения категории Caton I. Преждевременное (раннее) сращение на уровне регенерата отмечено только в Гр-1 в 4 (7,3 %) случаях, при этом только 1 случай относится к удлинению голени. В 3 случаях преждевременного сращения бедренной кости сначала проводилась форсированная distraction. В дальнейшем в 1 случае проведена повторная остеотомия, а в 2 случаях не была достигнута расчетная величина регенерата, и пациенты нуждались в дополнительном этапе удлинения (осложнения категории Caton II). В 1 случае

вместо форсированной distraction была применена distraction при помощи ортопедического гексапода и без дополнительных вмешательств достигнута расчетная величина регенерата (рис. 1, в). Нарушения процессов консолидации в виде гипотрофического регенерата или формирования ложного сустава отмечены в 1,5 раза чаще в Гр-2 (14,1 %), чем в Гр-1 (9,1 %). Контрактуры суставов или подвывихи отмечены в Гр-1 (5,5 %) в 2,5 раза реже, чем в Гр-2 (14,1 %). Характеристика осложнений, в том числе отдельно по удлинению бедренной кости и голени, приведена в табл. 4.

Через 6 месяцев и 1 — 2 года после демонтажа аппарата внешней фиксации в Гр-2 обследованы 50 % пациентов или после перехода к полной нагрузке при ходьбе в Гр-1. Сравнительные данные оценки качества жизни по шкале SF-36 и функционального состояния по шкале LEFS приведены в табл. 5.

Большинство авторов, сравнивая УПГ и удлинение по Илизарову костей нижних конечностей, отмечают уменьшение периода чрескостного остеосинтеза при УПГ в 3 — 5 раз, при этом дистальное блокирование стержня производят сразу по окончании удлинения [12, 16, 21 — 24]. Нами отмечено уменьшение периода чрескостного остеосинтеза в 4 раза, несмотря на вынужденный период фиксации. Отмеченная нами частота осложнений — 51,4 % при УПГ бедренной кости, 35 % при УПГ голени, 100 % при применении только ЧО при удлинении бедра и 65,5 % при удлинении голени — несколько ниже данных, приводимых другими авторами. Так, D. Paley et al. [12] при УПГ бедренной кости отмечают 45 (140,6 %) осложнений на 32 случая, 61 (190,6 %) осложнение на 32 случая удлинения по Илизарову. K. Watanabe et al. [25] при удлинении голени отмечают 9 (69,2 %) осложнений в 13 случаях при методике УПГ и 24 (141,2 %) осложнения в 17 случаях при применении только чрескостного остеосинтеза. H. W. Park et al. [26] при УПГ голени указывают на 69 (123,2 %) осложнений в 56 случаях, при удлинении по Илизарову — 82 (256,3 %) осложнения в 32 случаях. Такая разница в показателях осложнений связана, в первую очередь, с неоднозначной трактов-

Таблица 4

Сравнительная характеристика осложнений

Table 4

Comparative characteristics of complications

Показатель		Гр-1 (УПГ)			Гр-2 (ЧО)		
		бедро	голень	всего	бедро	голень	всего
Число случаев удлиннения, п		35	20	55	35	29	64
Осложнения по Caton, n (%)							
Воспаление в области ЧЭ	I	5 (14,3)	1 (5)	6 (10,9)	14 (40,0)	1 (3,4)	15 (23,4)
	II	1 (2,9)		1 (1,8)	2 (5,7)	1 (3,4)	3 (4,7)
	III						
	Всего	6 (17,4)	1 (5)	7 (12,7)	16 (45,7)	2 (6,9)	18 (28,1)
Экзема	I					2 (6,9)	2 (3,1)
Перелом или деформация конструкций	I	2 (5,7)		2 (3,6)			
	II	2 (5,7)		2 (3,6)	5 (14,3)	3 (10,3)	8 (12,5)
	III						
	Всего	4 (11,4)		4 (7,3)	5 (14,3)	5 (17,2)	8 (12,5)
Раннее сращение	I						
	II	3 (8,6)	1 (5)	4 (7,3)			
	III						
	Всего	3 (8,6)	1 (5)	4 (7,3)			
Нарушения консолидации	I	2 (5,7)		2 (3,6)		1 (3,4)	1 (1,6)
	II	2 (5,7)	1 (5)	3 (5,5)	2 (5,7)	6 (20,7)	8 (12,5)
	III						
	Всего	4 (11,4)	1 (5)	5 (9,1)	2 (5,7)	7 (24,1)	9 (14,1)
Перелом, деформация, потеря длины регенерата	I					1 (3,4)	1 (1,6)
	II	1 (2,9)		1 (1,8)	4 (11,4)		4 (6,25)
	III						
	Всего	1 (2,9)		1 (1,8)	4 (11,4)	1 (3,4)	5 (7,8)
Глубокая инфекция	I						
	II	1 (2,9)		1 (1,8)	1 (2,9)		1 (1,6)
	III	1 (2,9)		1 (1,8)	1 (2,9)		1 (1,6)
	Всего	2 (5,7)		2 (3,6)	2 (5,7)		2 (3,1)
Подвывих в коленном суставе	I				1 (2,9)		1 (1,6)
	II				1 (2,9)		1 (1,6)
	III						
	Всего				2 (5,7)		2 (3,1)
Контрактура коленного сустава	I						
	II		1 (5)	1 (1,8)	4 (11,4)		4 (6,25)
	III						
Контрактура голеностопного сустава	I						
	II		2 (10)	2 (2,6)		3 (10,3)	3 (4,7)
	III						
Невропатия	I		1 (5)	1 (1,8)		2 (6,9)	2 (3,1)
Всего осложнений		18 (51,4)	7 (35)	25 (45,5)	35 (100)	19 (65,5)	54 (84,4)

кой воспаления в области чрескостных элементов и контрактур суставов. Существует мнение, что воспаление в области чрескостных элементов присутствует практически в 100 % случаев применения

аппарата внешней фиксации [12, 25]. Мы констатировали воспаление в области чрескостного элемента в тех случаях, когда были признаки инфильтрации с появлением отека и покраснения или имело

Таблица 5

Оценка по шкалам LEFS и SF-36

Table 5

Rating on the LEFS and SF-36 scales

SF-36	До удлинения		Через 6 месяцев		Через 1 – 2 года	
	Гр-1	Гр-2	Гр-1	Гр-2	Гр-1	Гр-2
PF	(55,4±5,3)	(57,0±5,5)	(72,7±3,4)	(70,2±4,6)	(82,3±3,6)	(83,0±4,5)
RF	(36,5±7,0)	(52,2±7,5)	(67,3±4,9)	(65,2±6,6)	(83,7±4,7)	(75,0±6,2)
BP	(61,0±3,9)	(53,3±5,1)	(71,8±3,1)	(65,8±4,6)	(88,8±3,2)	(86,0±4,4)
GH	(61,2±3,7)	(66,1±3,8)	(65,5±2,5)	(68,0±3,5)	(68,5±2,1)	(67,5±4,1)
VT	(62,9±2,1)	(62,2±5,8)	(67,7±1,5)	(71,5±5,4)	(70,8±1,4)	(80,8±4,7)
SF	(75,0±3,9)	(71,9±4,6)	(85,1±2,6)	(87,0±4,4)	(91,8±3,3)	(90,3±3,8)
RE	(75,6±7,2)	(48,4±8,7)	(98,7±1,3)	(78,9±5,3)	(100,0±0,0)	(79,9±5,1)
MH	(63,4±2,4)	(68,3±4,3)	(67,4±1,6)	(78,3±4,5)	(70,5±1,9)	(86,3±3,8)
LEFS – баллы (%)	(49,7±3,4) (62,1±4,3) %	(57,7±2,1) (71,5±2,7) %	(65,7±2,1) (83,4±2,6) %	(53,0±3,6) (66,2±4,5) %	(61,2±2,8) (76,5±3,6) %	(67,5±2,5) (84,4±3,1) %

место гнойное отделяемое. Данное осложнение нами отмечено при методике УПГ бедренной кости в 6 (17,1 %) случаях, при УПГ голени – в 1 (5 %) случае, в группе ЧО при удлинении бедра – в 16 (45,7 %) случаях, при удлинении голени – в 2 (6,9 %). Преимущественно это осложнения Caton I. Другие авторы [15, 27, 28] указывают на 20 % воспалений в области чрескостных элементов при УПГ бедренной кости, преимущественно Caton I; при УПГ голени – от 11,1 до 73,7 % категории Caton I и от 7,7 до 10,5 % Caton II [16, 25 – 27]. При применении только чрескостного остеосинтеза отмечают от 28,1 до 89,4 % воспалений в области чрескостных элементов категории Caton I и до 17,6 % категории Caton II [16, 25, 26, 29]. Все авторы отмечают больше воспалений в области чрескостных элементов при удлинении по Илизарову. А. Т. Fragomen et al. [30] отмечают, что число инфекционных осложнений связано преимущественно с длительностью ПЧО, а не с проводимой антибактериальной профилактикой.

В процессе distraction и фиксации в аппарате при удлинении бедра все пациенты отмечают снижение объема движений в коленном суставе, связанное с внешней конструкцией. Таким образом, после демонтажа аппарата необходимо проведение реабилитационного лечения. Так, A. Bhave et al. [31] указывают, что у большинства пациентов объем движений восстанавливается через 4 – 6 месяцев после демонтажа аппарата, а потеря объема движений от исходного составляет 1 % при методике УПГ и около 5 % при удлинении по Илизарову. Мы оценивали контрактуру как осложнение только в случаях, когда реабилитационное лечение после демонтажа аппарата не позволило восстановить прежний объем движений. Данное осложнение при УПГ бедренной кости нами не отмечено, все пациенты через 4 – 6 месяцев после демонтажа аппарата восстановили объем движений (рис. 2).

При применении только ЧО при удлинении бедра контрактура отмечена в 4 (11,4 %) случаях и потребовала дополнительного хирургического вмешательства. Данные других авторов отличаются в большом диапазоне. Так, D. Paley et al. [12] отмечают контрактуры коленного сустава в 2,9 % случаев при УПГ бедренной кости и в 4,3 % при удлинении бедра по Илизарову. Н. J. Kim et al. [32] отмечают до 20 % контрактур коленного сустава при УПГ бедренной кости. Контрактура голеностопного сустава при удлинении голени отмечена нами с одинаковой частотой в обеих группах. По данным различных авторов [26, 27, 32, 33], это осложнение в категории Caton II варьирует от 5,5 до 28,5 % и связано не столько с методом удлинения, сколько с резервом мягких тканей и величиной удлинения. В то же время ряд авторов [15, 25, 26, 34] отмечают контрактуру голеностопного сустава в категории Caton I (от 3 до 72 %), когда проблема была решена консервативными методами. С нашей точки зрения, причисление контрактуры, при которой движения были восстановлены за счет реабилитационных мероприятий, к категории осложнений является спорным. А длительность реабилитационных мероприятий и восстановление объема движений напрямую связаны с длительностью фиксации в аппарате [35].

Нарушения процессов консолидации отмечены нами чаще в Гр-2 (9, 14,1 %), чем в Гр-1 (5, 9,1 %), при этом при удлинении бедра – чаще в Гр-1, при удлинении голени – чаще в Гр-2. Это соответствует данным других авторов [25, 27, 28, 33, 36]. Мы не отметили разницы в риске глубокой инфекции. В то же время в литературе [28, 33, 37] указывают более высокие риски при УПГ, от 5 до 14 %. Надо отметить, что, выбирая методику УПГ, необходимо скрупулезно оценивать все риски и при любых сомнениях отдать предпочтение удлинению по Илизарову. Невропатии отмечены нами только в

3 случаях (Caton I). В литературе частота данного осложнения варьирует широко — от 3 до 16 % — и представлена всеми категориями по Caton [16, 25, 26, 34]. Профилактика данного осложнения связана преимущественно с контролем темпа дистракции в зависимости от состояния мягких тканей и исходной патологии периферических нервов [38], а не с выбором метода удлинения. Переломы чрескостных элементов характерны для ЧО и зависят от длительности фазы фиксации, их частота может превышать 100 % [26]. Число данных осложнений уменьшается при УПГ, по данным различных авторов, при этом в публикациях разного времени также отмечается снижение этого показателя. Так, L. Kristiansen и H. Steen в 1999 г. [33] указывают на это осложнение у половины пациентов; H. W. Park et al. в 2008 г. [26] — в 39 %; в работах последних лет [16, 28] указывают на снижение данного осложнения при методике УПГ до 5 %, что отражает совершенствование методики по мере внедрения ее в широкую клиническую практику. Мы также отметили снижение числа переломов чрескостных элементов с 12,5 % в группе ЧО до 5,7 % в группе УПГ.

Необходимо отметить, что появляется специфическое осложнение — деформация или перелом блокирующих винтов. Нами это осложнение отмечено в 2 случаях и было связано с превышением рекомендованной нагрузки. Другие авторы [27, 37] также отмечают это осложнение в связи с нарушением режима нагрузки. Но четких рекомендаций по дозированию нагрузки на настоящий момент нет. Некоторые хирурги рекомендуют полную нагрузку в первые 2 недели после перехода на внутреннюю фиксацию [39], хотя во многом это определяется схемой блокирования стержня и требует дополнительных исследований. Особое внимание следует обратить на такое осложнение, как преждевременное сращение в области регенерата. Частоту этого осложнения при методике УПГ разные авторы указывают от 8,9 до 14,3 %, преимущественно Caton II [12, 26, 27]. Отмечают случаи, когда при заклинивании стержня не удалось продолжить дистракцию [27]. При удлинении по Илизарову данное осложнение также отмечают от 8,6 до 12,5 % [12, 25, 26]. Это связано с более поздним началом дистракции или конфликтом с тангенциально проведенными чрескостными элементами [40]. Нами не отмечено преждевременного сращения в группе удлинения по Илизарову, но во всех случаях дистракция начиналась с 5-х суток послеоперационного периода. В группе УПГ из 4 случаев преждевременного сращения 3 случая отмечены при УПГ бедренной кости (8,7 %), что ниже основных литературных данных. Применение экстракортикальных фиксаторов уменьшает риск заклинивания околочрескостных элементов [18], но не решает всех проблем. Изгиб бедренной кости в сагиттальной плоскости создает дополни-



Рис. 2. Функция коленного сустава пациента Ф. (УПГ, бедро) через 4 месяца после демонтажа аппарата:
а — разгибание; б — сгибание

Fig. 2. Function of the knee joint of patient F. (femur LON) 4 months after removing external fixation device:
a — extension; б — flexion

тельные условия для заклинивания стержня при выполнении дистракции на прямых соединительных стержнях. В большинстве случаев это позволило достичь расчетной длины регенерата, но в 3 случаях при преждевременном сращении требовалась повторная остеотомия. Решением проблемы может быть применение ортопедического гексапода при УПГ бедренной кости, который позволит менять направление дистракции в процессе удлинения (рис. 1, в).

Кроме снижения частоты осложнений, при методике УПГ в сравнении с ЧО большинство авторов отмечают повышение комфортности лечения для пациента [12, 22, 26, 28]. Косвенно это подтверждается более высокими в Гр-1 показателями шкал SF-36 «Психическое здоровье (MH)» и «Эмоциональное функционирование (RE)» на сроке 6 месяцев и 1 — 2 года после перехода к полной нагрузке по сравнению с Гр-2 — ЧО ($p < 0,05$). Но показатель «Эмоциональное функционирование (RE)» в группе ЧО был значимо ниже и до удлинения конечности ($p < 0,05$), в то же время в группе УПГ исходно был значимо ниже показатель «Ролевое (физическое) функционирование (RF)» ($p < 0,05$). Показатель «Жизненная активность (VT)» на сроке 1 — 2 года также значимо отличался от группы ЧО ($p < 0,05$), на сроке 6 месяцев значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$). При этом показатели физического функционирования по шкалам SF-36 и LEFS значимых отличий в группах не имели ($p > 0,05$), как и показатели интенсивности боли и общего состояния здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сокращение периода чрескостного остеосинтеза при методике УПГ благоприятно сказывается на снижении характерных для чрескостного остеосинтеза осложнений — воспаление в области чрескостных элементов, перелом чрескостных элементов, формирование контрактур смежных суставов. При УПГ не наблюдается переломов или деформации регенерата, суммарно число осложнений снижается в 2 раза. Особого внимания заслуживает проблема заклинивания стержня при УПГ бедренной кости с последующим преждевременным сращением. Применение экстракорткальных фиксаторов и увеличение темпа distraction снижает частоту данных осложнений, но не решает проблему принципиально. В предотвращении заклинивания стержня и преждевременного сращения перспективно применение ортопедического гексапода. Повышение комфортности лечения и, соответственно, качества жизни пациента вместе со снижением частоты осложнений делает методику УПГ перспективной для более широкого применения в клинической практике.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колчев О. В., Борзунов Д. Ю. Устранение врожденного укорочения нижней конечности (историческая справка) // Гений ортопедии. — Т. 2010, № 1. — С. 40–146.
2. Goldstein R. Y., Jordan C. J., McLaurin T. M. et al. The evolution of the Ilizarov technique: Part 2: the principles of distraction osteosynthesis // Bull. Hosp. Jt. Dis. 2013. — Vol. 71, № 1. — P. 96–103.
3. Birch J. G. A brief history of limb lengthening // J. Pediatr. Orthop. 2017. — Vol. 37. — P. 1–8. Doi: 10.1097/BPO.0000000000001021.
4. Артемьев А. А., Грицюк А. А., Нелин Н. И. и др. Клинико-рентгенологические особенности формирования distractionного регенерата при удлинении голени по Илизарову // Кафедра травматологии и ортопедии. — 2018. — Т. 3, № 33. — С. 5–9. Doi: 10.17238/issn2226-2016.2018.3.5-9.
5. Свешников А. А. Перспектива развития метода чрескостного остеосинтеза по Г.А. Илизарову в травматологии и ортопедии // Фундамент. исслед. — 2012. — № 12. — С. 173–180.
6. Hosny G. A. Limb lengthening history, evolution, complications and current concepts // J. Orthop. Traumatol. — 2020. — Vol. 21, № 1. — P. 3. Doi: 10.1186/s10195-019-0541-3.
7. Lascombes P., Popkov D., Huber H. et al. Classification of complications after progressive long bone lengthening: proposal for a new classification // Orthop. Traumatol. Surg. Res. — 2012. — Vol. 98, № 6. — P. 629–637. Doi: 10.1016/j.otsr.2012.05.010.
8. Соломин Л. Н., Green S. A. Ошибки и осложнения при внешней фиксации // Основы чрескостного остеосинтеза. Т. 3 / под ред. Л. Н. Соломина. — М.: БИНОМ, 2015. — С. 1441–1455.
9. Сидоренко В. А., Зубрицкий В. Ф., Земляной А. Б. и др. Основные принципы профилактики гнойных осложнений, связанных с использованием внешнего остеосинтеза на голени // Мед. вестн. МВД. — 2014. — № 6. — С. 73.
10. Vargas Barreto B., Caton J., Merabet Z. et al. Complications of Ilizarov leg lengthening: a comparative study between patients with leg length discrepancy and short stature // Int. Orthop. — 2007. — Vol. 31, № 5. — P. 587–591. Doi: 10.1007/s00264-006-0236-2.
11. Показатели физического и психического здоровья больных при оперативном удлинении конечности / В. А. Щуров, А. В. Попков, И. К. Новиков, С. О. Мурадисинов // Нац. ассоциация ученых. — 2017. — Т. 6, № 33. — С. 17–20.
12. Paley D., Herzenberg J. E., Paremian G. et al. Femoral lengthening over an intramedullary nail. A matched-case comparison with Ilizarov femoral lengthening // J. Bone Joint. Surg. [Am]. — 1997. — № 79-A. — P. 1464–1480. Doi: 10.2106/00004623-199710000-00003.
13. Fragomen A. T., Kurtz A. M., Barclay J. R. et al. A Comparison of Femoral Lengthening Methods Favor the Magnetic Internal Lengthening Nail When Compared with Lengthening Over a Nail // HSSJ. — 2018. — Vol. 14, № 2. — P. 166–176. Doi: 10.1007/s11420-017-9596-y.
14. Xu W. G. Comparison of intramedullary nail versus conventional Ilizarov method for lower limb lengthening: a systematic review and meta-analysis // Orthop Surg. — 2017. — Vol. 9, № 2. — P. 159–166. Doi: 10.1111/os.12330.
15. Pitfalls of lengthening over an intramedullary nail in tibia: a consecutive case series / S. J. Kim, A. Mandar, S. H. Song, H. R. Song // Arch. Orthop. Trauma Surg. — 2012. — № 132. — P. 185–191. Doi: 10.1007/s00402-011-1411-5.
16. Burghardt R. D., Manzotti A., Bhav A. et al. Tibial lengthening over intramedullary nails a matched case comparison with Ilizarov tibial lengthening // Bone Joint Res. — 2016. — № 5. — P. 1–10. Doi: 10.1302/2046-3758.51.2000577.
17. Sheridan G. A., Fragomen A. T., Rozbruch S. R. Integrated Limb Lengthening Is Superior to Classical Limb Lengthening: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature // J. Am. Acad. Orthop. Surg. Glob. Res. Rev. — 2020. — Vol. 4, № 6. — P. e20.00054. Doi: 10.5435/JAAOS-Global-D-20-00054.
18. Соломин Л. Н., Сабиров Ф. К. Осложнения, связанные с применением экстракорткальных фиксаторов при комбинированном и последовательном использовании чрескостного остеосинтеза и внутренней фиксации бедренной кости // Травматология и ортопедия России. — 2015. — Т. 4, № 78. — С. 103–110. Doi: 10.21823/2311-2905-2015-0-4-103-110.
19. Щепкина Е. А., Лебедев И. В., Нетелько Г. И. и др. Distractionный остеогенез при комбинированном и последовательном применении чрескостного и интрамедуллярного остеосинтеза: экспериментальное исследова-

ние // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 19–36. Doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-1-19-36.

20. Соломин Л. Н. Метод унифицированного обозначения чрескостного остеосинтеза // Основы чрескостного остеосинтеза. Т. 1 / под ред. Л. Н. Соломина. – М.: БИ-НОМ, 2014. – С. 45–55.

21. Chaudhary M. Limb lengthening over a nail can safely reduce the duration of external fixation // Indian J. Orthop. – 2008. – Vol. 42, № 3. – P. 323–329. Doi: 10.4103/0019-5413.41857.

22. EL-Husseini T. F., Ghaly N. A. M., Mahran M. A et al. Comparison between lengthening over nail and conventional Ilizarov lengthening: a prospective randomized clinical study // Strat. Traum. Limb. Recon. 2013. – № 8. – P. 97–101. Doi: 10.1007/s11751-013-0163-x.

23. Свешников П. Г., Жиленко В. Ю., Медведчиков А. Е. и др. Комбинированный остеосинтез в лечении пациентов с посттравматическими деформациями, укорочениями и дефект-псевдоартрозами бедренной кости // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – P. 169.

24. Fernandes H. P., Barronovo D. G., Rodrigues F. L. et al. Femur lengthening with monoplanar external fixator associated with locked intramedullary nail // Rev. Bras. Ortop. – 2016. – Vol. 52, № 1. – P. 82–86. Doi: 10.1016/j.rboe.2016.03.007.

25. Watanabe K., Tsuchiya H., Sakurakichi K. et al. Tibial lengthening over an intramedullary nail // J. Orthop. Sci. – 2005. – № 10. – P. 480–485. Doi: 10.1007/s00776-005-0939-z.

26. Park H. W., Yang K. H., Lee K. S. et al. Tibial lengthening over an intramedullary nail with use of the Ilizarov external fixator for idiopathic short stature // J. Bone Joint. Surg. Am. – 2008. – № 90. – P. 1970–1978. Doi: 10.2106/JBJS.G.00897.

27. Kocaoglu M., Eralp L., Kilicoglu O. et al. Complications encountered during lengthening over an intramedullary nail // J. Bone Joint. Surg. – 2004. – № 86-A(11). – P. 2406–2411. Doi: 10.2106/00004623-200411000-00007.

28. Farsetti P., De Maio F., Potenza V. et al. Lower limb lengthening over an intramedullary nail: a long-term follow-up study of 28 cases // J. Orthop. Traumatol. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 30. Doi: 10.1186/s10195-019-0538-y.

29. Kazmers N. H., Fragomen A. T., Rozbruch S. R. Prevention of pin site infection in external fixation: a review of the literature // Strat. Traum. Limb. Recon. – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. 75–85. Doi: 10.1007/s11751-016-0256-4.

30. Fragomen A. T., Miller A. O., Brause B. D. et al. Prophylactic Postoperative Antibiotics May Not Reduce Pin Site Infections After External Fixation // HSSJ. – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 165–170. Doi: 10.1007/s11420-016-9539-z.

31. Bhave A., Shabtai L., Woelber E. et al. Muscle strength and knee range of motion after femoral lengthening 2- to 5-year follow-up // Acta Orthopaedica. – 2017. – Vol. 88, № 2. – P. 179–184. Doi: 10.1080/17453674.2016.1262678.

32. Kim H. J., Fragomen A. T., Reinhardt K. et al. Lengthening of the Femur Over an Existing Intramedullary Nail // Journal of Orthopaedic Trauma. – 2011. – Vol. 25, № 11. – P. 681–684. Doi: 10.1097/bot.0b013e3181f92d6e.

33. Kristiansen L. P., Steen H. Lengthening of the tibia over an intramedullary nail, using the Ilizarov external fixator. Major complications and slow consolidation in 9 lengthenings // Acta Orthop. Scan. – 1999. – Vol. 70, № 3. – P. 271–274. Doi: 10.3109/17453679908997806.

34. Kim H., Lee S. K., Kim J. K. et al. Tibial lengthening using a reamed type intramedullary nail and an Ilizarov external fixator // Int. Orthopaedics. – 2009. – № 3. – P. 835–841. Doi: 10.1007/s00264-008-0550-y.

35. Щуров В. А., Горбачева Л. Ю., Колчева О. В. и др. Влияние длительности периода фиксации на уровень восстановления сократительной способности мышц // Травматология и ортопедия России. – 2006. – Т. 4, № 42. – С. 34–37.

36. Jain S., Harwood P. Does the use of an intramedullary nail alter the duration of external fixation and rate of consolidation in tibial lengthening procedures? A systematic review // Strategies Trauma Limb. Reconstr. – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. 113–121. Doi: 10.1007/s11751-012-0144-5.

37. Song H. R., Oh C. W., Mattoo R. et al. Femoral lengthening over an intramedullary nail using the external fixator: risk of infection and knee problems in 22 patients with a follow-up of 2 years or more // Acta Orthop. – 2005. – Vol. 76, № 2. – P. 245–252. Doi: 10.1080/00016470510030652.

38. Ерохин А. Н., Сайфутдинов М. С. Профилактика гипертракционных нейропатий у больных при чрескостном дистракционном остеосинтезе // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – № 7. – С. 52–54.

39. Шаповалов В. М., Хоминец В. В., Михайлов С. В. и др. Комбинированный способ восстановления длины бедра и голени при лечении больных с последствиями травм и дефектами развития // Гений ортопедии. – 2010. – № 1. – С. 116–121. Doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-95-102.

40. Boutsiadis A., Iosifidou E., Nikolaos X. et al. Lengthening Over an Existing Intramedullary Nail In Cases of Post-traumatic Femoral Shortening. Technical Note. Case Series Study // Open Orthop. J. – 2016. – № 10. – P. 12–18. Doi: 10.2174/1874325001610010012.

REFERENCES

1. Kolchev O. V., Borzunov D. Yu. Elimination of congenital lower limb shortening (historical information) // Genij ortopedii. 2010;(1):140–146. (In Russ.).

2. Goldstein R. Y., Jordan C. J., McLaurin T. M., Grant A. The evolution of the Ilizarov technique: Part 2: the principles of distraction osteosynthesis // Bull Hosp Jt Dis. 2013; 71(1):96–103.

3. Birch J. G. A brief history of limb lengthening // J Pediatr Orthop. 2017;(37):1–8. Doi: 10.1097/BPO.0000000000001021.

4. Artemiev A. A., Gricyuk A. A., Nelin N. I., Solovyev Yu. S., Abrosimov M. N., Pletnev V. V. Clinical and radiological features of regenerate formation in cases of tibial lengthening by Ilizarov method // Department of traumatology and orthopedics. 2018; 3(33):5–9. (In Russ.). Doi: 10.17238/issn2226-2016.2018.3.5-9.

5. Sveshnikov A. A. Vision Čreskostnogo Osteosynthesis Method on G.A. Ilizarov in Traumatology and Orthopedy // Fundamental research. 2012;(12):173–180. (In Russ.).

6. Hosny G. A. Limb lengthening history, evolution, complications and current concepts // J Orthop Traumatol. 2020; 21(1):3. Doi: 10.1186/s10195-019-0541-3.

7. Lascombes P., Popkov D., Huber H., Haumont T., Journeau P. Classification of complications after progressive long bone lengthening: proposal for a new classification // Orthop Traumatol Surg Res. 2012;98(6):629–637. Doi: 10.1016/j.otsr.2012.05.010.

8. Solomin L. N., Green S. A. Errors and complications with external fixation // Fundamentals of transosseous osteosynthesis. Vol. 3 / eds by Leonid N. Solomin. Moscow, BINOM, 2015:1441–1455. (In Russ.).

9. Sidorenko V. A., Zubritskiy V. F., Zemlianoy A. B., Ivashkin A. N., Bitdayev Z. M., Kozlov Yu. A., Nakhaev V. V., Podkosov O. D., Chariyev M. T. Basic principles of prevention of suppurative complications associated with application of shin external osteosynthesis // Medicinskij vestnik MVD. 2014;(6):73. (In Russ.).

10. Vargas Barreto B., Caton J., Merabet Z., Panisset J.C., Pracros J.P. Complications of Ilizarov leg lengthening: a comparative study between patients with leg length discrepancy and short stature // *Int Orthop*. 2007 31(5):587–591. Doi: 10.1007/s00264-006-0236-2.
11. Schurov V. A., Popkov A. V., Novikov I. K., Muradisinov S. O. Indicators of physical and mental health patients during operative lengthening of the limb // *National Association of Scientists*. 2017;6 (33):17–20. (In Russ.).
12. Paley D., Herzenberg J.E., Paremian G., Bhav A. Femoral lengthening over an intramedullary nail. A matched-case comparison with Ilizarov femoral lengthening // *J Bone Joint Surg [Am]*. 1997;(79-A):1464–1480. Doi: 10.2106/00004623-199710000-00003.
13. Fragomen A. T., Kurtz A. M., Barclay J. R., Nguyen J., Rozbruch S. R. A Comparison of Femoral Lengthening Methods Favor the Magnetic Internal Lengthening Nail When Compared with Lengthening Over a Nail // *HSSJ*. 2018; 14(2):166–176. Doi: 10.1007/s11420-017-9596-y.
14. Xu W. G. Comparison of intramedullary nail versus conventional Ilizarov method for lower limb lengthening: a systematic review and meta-analysis // *Orthop Surg*. 2017; 9(2):159–166. Doi: 10.1111/os.12330.
15. Kim S. J., Mandar A., Song S. H., Song H. R. Pitfalls of lengthening over an intramedullary nail in tibia: a consecutive case series // *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;(132):185–191. Doi: 10.1007/s00402-011-1411-5.
16. Burghardt R. D., Manzotti A., Bhav A., Paley D., Herzenberg J. E. Tibial lengthening over intramedullary nails a matched case comparison with Ilizarov tibial lengthening // *Bone Joint Res*. 2016;(5):1–10. Doi: 10.1302/2046-3758.51.2000577.
17. Sheridan G. A., Fragomen A. T., Rozbruch S. R. Integrated Limb Lengthening Is Superior to Classical Limb Lengthening: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature // *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2020;4(6):e20.00054. Doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00054.
18. Solomin L. N., Sabirov F. K. Complications after use of extracortical clamp device in combined and consecutive external and internal fixation of femoral bone // *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2015;4(78):103–110. (In Russ.). Doi: 10.21823/2311-2905-2015-0-4-103-110.
19. Shchepkina E. A., Lebedkov I. V., Netylko G. I., Solomin L. N., Anisimova L. O., Trushnikov V. V., Sushkov I. V. Distraction Osteogenesis in the Combined and Sequential Use of Transosseous and Intramedullary Osteosynthesis: Experimental Study // *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(1):19–36. (In Russ.). Doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-1-19-36.
20. Solomin L. N. Method of Unified Designation of External Fixation // *Fundamentals of transosseous osteosynthesis*. Vol. 1 / eds by L. N. Solomin. Moscow, BINOM; 2014: 45–55. (In Russ.).
21. Chaudhary M. Limb lengthening over a nail can safely reduce the duration of external fixation // *Indian J Orthop*. 2008;42(3):323–329. Doi: 10.4103/0019-5413.41857.
22. EL-Husseini T. F., Ghaly N. A. M., Mahran M. A., Al Kersh M. A., Emara K. M. Comparison between lengthening over nail and conventional Ilizarov lengthening: a prospective randomized clinical study // *Strat Traum Limb Recon*. 2013; (8):97–101. Doi: 10.1007/s11751-013-0163-x.
23. Sveshnikov P. G., Zhilenko V. Y., Medvedchikov A. E., Burov E. V., Esin D. Y. Combined osteosynthesis in the treatment of patients with post-traumatic deformities, shortening and defect-pseudoarthroses of the femur // *Modern problems of science and education*. 2017;(5):169. (In Russ.).
24. Fernandes H. P., Barronovo D. G., Rodrigues F. L., Hono M. Femur lengthening with monoplanar external fixator associated with locked intramedullary nail // *Rev Bras Ortop*. 2016;52(1):82–86. Doi: 10.1016/j.rboe.2016.03.007.
25. Watanabe K., Tsuchiya H., Sakurakichi K., Yamamoto N., Kabata T., Tomita K. Tibial lengthening over an intramedullary nail // *J Orthop Sci*. 2005;(10):480–485. Doi: 10.1007/s00776-005-0939-z.
26. Park H. W., Yang K. H., Lee K. S., Joo S. Y., Kwak Y. H., Kim H. W. Tibial lengthening over an intramedullary nail with use of the Ilizarov external fixator for idiopathic short stature // *J Bone Joint Surg Am*. 2008;(90):1970–1978. Doi: 10.2106/JBJS.G.00897.
27. Kocaoglu M., Eralp L., Kilicoglu O., Burc H., Cakmak M. Complications encountered during lengthening over an intramedullary nail // *J Bone Joint Surg*. 2004;86-A(11): 2406–2411. Doi: 10.2106/00004623-200411000-00007.
28. Farsetti P., De Maio F., Potenza V., Efremov K., Marsiolo M., Caterini A., Ippolito E. Lower limb lengthening over an intramedullary nail: a long-term follow-up study of 28 cases // *J Orthop Traumatol*. 2019;20(1):30. Doi: 10.1186/s10195-019-0538-y.
29. Kazmers N. H., Fragomen A. T., Rozbruch S. R. Prevention of pin site infection in external fixation: a review of the literature // *Strat Traum Limb Recon*. 2016;11(2):75–85. Doi: 10.1007/s11751-016-0256-4.
30. Fragomen A. T., Miller A. O., Brause B. D., Goldman V., Rozbruch S. R. Prophylactic Postoperative Antibiotics May Not Reduce Pin Site Infections After External Fixation // *HSSJ*. 2017;13(2):165–170. Doi: 10.1007/s11420-016-9539-z.
31. Bhav A., Shabtai L., Woelber E., Apelyan A., Paley D., Herzenberg J. E. Muscle strength and knee range of motion after femoral lengthening 2- to 5-year follow-up // *Acta Orthopaedica*. 2017; 88 (2):179–184. Doi: 10.1080/17453674.2016.1262678.
32. Kim H. J., Fragomen A. T., Reinhardt K., Hutson J. J., Rozbruch S. R. Lengthening of the Femur Over an Existing Intramedullary Nail // *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2011; 25(11): 681–684. Doi: 10.1097/bot.0b013e3181f92d6e.
33. Kristiansen L. P., Steen H. Lengthening of the tibia over an intramedullary nail, using the Ilizarov external fixator. Major complications and slow consolidation in 9 lengthenings // *Acta Orthop Scan*. 1999; 70(3):271–274. Doi: 10.3109/17453679908997806.
34. Kim H., Lee S. K., Kim J. K., Ahn J. H., Choy W. S., Kim Y. I., Koo J. Y. Tibial lengthening using a reamed type intramedullary nail and an Ilizarov external fixator // *International Orthopaedics*. 2009;(3):835–841. Doi: 10.1007/s00264-008-0550-y.
35. Shchurov V. A., Gorbacheva L. Iu., Kolcheva O. V., Nikolaichuk E. V., Shchurov I. V. Influence of the duration of the fixation period on the level of restoration of muscle contractility // *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2006; 4(42):34–37. (In Russ.).
36. Jain S., Harwood P. Does the use of an intramedullary nail alter the duration of external fixation and rate of consolidation in tibial lengthening procedures? A systematic review // *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2012;7(3):113–121. Doi: 10.1007/s11751-012-0144-5.
37. Song H. R., Oh C. W., Mattoo R., Park B. C., Kim S. J., Park I. H., Jeon I. H., Ihn J. C. Femoral lengthening over an intramedullary nail using the external fixator: risk of infection and knee problems in 22 patients with a follow-up of 2 years or more // *Acta Orthop*. 2005;76(2):245–252. Doi: 10.1080/00016470510030652.
38. Erokhin A. N., Saifutdinov M. S. Prevention of hyperrtraction neuropathies after transosseous osteosynthesis // *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013; (7):52–54. (In Russ.).

39. Shapovalov V. M., Khominets V. V., Mikhailov S. V., Shakun D. A., Kapilevich B. Ya. A combined technique of femur and leg length recovery in treatment of patients with trauma consequences and developmental defects // *Genij ortopedii*. 2010;(1):116–121. Doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-95-102. (In Russ.).

40. Boutsiadis A., Iosifidou E., Nikolaos X., Hatzokos I. Lengthening Over an Existing Intramedullary Nail In Cases of Post-traumatic Femoral Shortening. Technical Note. Case Series Study // *Open Orthop J*. 2016;(10):12–18. Doi: 10.2174/1874325001610010012.

Информация об авторах

Щепкина Елена Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник научного отделения лечения травм и их последствий, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена (Санкт-Петербург, Россия), доцент кафедры травматологии и ортопедии и кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6132-0305; **Лебедев Иван Валерьевич**, врач — травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения № 1, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1484-5971; **Соломин Леонид Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отделения лечения травм и их последствий, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена (Санкт-Петербург, Россия), профессор кафедры общей хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3705-3280; **Корчагин Константин Леонидович**, врач — травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения № 7, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8354-1950; **Сабиров Фаниль Камилжанович**, доцент кафедры травматологии и ортопедии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0307-0771; **Парфеев Дмитрий Геннадьевич**, кандидат медицинских наук, зав. травматолого-ортопедическим отделением № 1, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8199-7161.

Information about authors

Shchepkina Elena A., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Research Fellow at the Scientific Department of the Treatment of Injuries and Their Consequences, Vreden' National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Saint Petersburg, Russia), Associate Professor at the Department of Traumatology and Orthopedics and the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6132-0305; **Lebedkov Ivan V.**, Orthopedic Traumatologist of the Traumatology and Orthopedic Department № 1, Vreden' National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1484-5971; **Solomin Leonid N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Research Fellow at the Scientific Department of the Treatment of Injuries and Their Consequences, Vreden' National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Saint Petersburg, Russia), Professor at the Department of General Surgery, St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3705-3280; **Korchagin Konstantin L.**, Cand. of Sci. (Med.), Orthopedic Traumatologist of the Traumatology and Orthopedic Department № 7, Vreden' National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8354-1950; **Sabirov Fanil K.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Vreden' National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0307-0771; **Parfeev Dmitriy G.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Traumatology and Orthopedic Department № 1, Vreden' National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Saint Petersburg), ORCID: 0000-0001-8199-7161.



© CC BY Коллектив авторов, 2021
УДК 616.12-008.313.2-08 : 615.273.53
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-52-61

В. А. Ионин^{1, 2*}, О. И. Близнюк¹, В. А. Павлова¹, Е. И. Баранова^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ СНИЖЕННЫХ ДОЗ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Поступила в редакцию 24.12.2020 г.; принята к печати 26.04.2021 г.

Резюме

Цель — изучить факторы, ассоциированные с необоснованным применением сниженных доз прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в реальной амбулаторной практике.

Методы и материалы. Из 10 663 историй болезней пациентов, госпитализированных за 5 лет (2014 — 2018) в терапевтическую клинику университета, проведен анализ 1307 (12,3 %) историй болезней пациентов с ФП. Изучены факторы, ассоциированные с применением необоснованно сниженных доз ПОАК на амбулаторном этапе лечения.

Результаты. ПОАК на амбулаторном этапе получали 57,7 % (384/665) больных ФП: Ривароксабан — 180/384 (46,9 %) пациентов, Дабигатран — 110/384 (28,6 %) больных, а Апиксабан — 94/384 (24,5 %) пациентов. Выявлено частое применение необоснованно сниженных доз ПОАК — 68/384 (17,7 %), в том числе у 22/94 (23,4 %) больных, получавших Апиксабан, у 18/110 (16,4 %) пациентов, получавших Дабигатран, и у 28/180 (15,6 %) больных, получавших Ривароксабан ($p > 0,05$). У пациентов, получавших необоснованно низкие дозы ПОАК, большие кровотечения в анамнезе встречались чаще, чем у больных, получавших полные дозы ПОАК (7,4 и 1,0 %; $p = 0,014$), риск больших кровотечений по шкале HAS-BLED выше — ($1,7 \pm 1,1$) и ($1,2 \pm 1,0$) балла ($p = 0,0002$), а доля пациентов, имевших высокий риск кровотечений (≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED), — больше и составила 19,1 и 8,6 % ($p = 0,033$). Все пациенты, получавшие необоснованно низкие дозы ПОАК, имели модифицируемые факторы риска кровотечений. Из больных ФП, получавших необоснованно сниженные дозы ПОАК, 85,3 % имели высокий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂VASc.

Заключение. На амбулаторном этапе лечения ПОАК применялись у 57,7 % больных ФП, в том числе у 17,7 % пациентов использовались необоснованно сниженные дозы. Частота больших кровотечений в анамнезе и риск кровотечений по шкале HAS-BLED выше у больных, которым назначались необоснованно сниженные дозы.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, Апиксабан, Дабигатран, Ривароксабан, необоснованно низкие дозы антикоагулянтов

Для цитирования: Ионин В. А., Близнюк О. И., Павлова В. А., Баранова Е. И. Факторы, ассоциированные с применением сниженных доз прямых оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(1):52 — 61. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-52-61.

* Автор для связи: Валерий Александрович Ионин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ionin.v.a@gmail.com.

Valeriy A. Ionin^{1, 2*}, Olga I. Bliznyuk², Viktoriya A. Pavlova¹, Elena I. Baranova^{1, 2}

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

FACTORS ASSOCIATED WITH INAPPROPRIATE REDUCED DOSES OF NON-VITAMIN K ANTAGONIST ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Received 24.12.2020; accepted 26.04.2021

SUMMARY

The **objective** was to study the factors associated with inappropriate reduced doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) in real outpatient practice.

Methods and materials. 10663 case histories of patients hospitalized to the therapeutic clinic of the university for 5 years (2014–2018) were studied, 1307/10663 (12,3 %) case histories of patients with AF were selected. Factors associated with inappropriate low doses of anticoagulant therapy (ACT) with NOACs at prehospital treatment were studied.

Results. NOACs received 57.7 % (384/665) of patients with AF at the outpatient stage: rivaroxaban — 180/384 (46.9 %) patients, dabigatran etexilate — 110/384 (28.6 %) patients, apixaban — 94/384 (24.5 %) patients. Inappropriate reduced doses of NOACs were revealed in 68/384 (17.7 %) patients: apixaban — 22/94 (23.4 %), dabigatran — 18/110 (16,4 %) and rivaroxaban — 28/180 (15.6 %) ($p>0,05$). Patients who received inappropriate reduced doses of NOACs as compared to those who received standard doses of NOACs had higher frequency of major bleedings in the past (7.4 and 1.0 %; $p=0.014$) and had higher risk of bleedings (HAS-BLED $1.7\pm 1,1$ and $1.2\pm 1,0$; $p=0.0002$). Proportion of patients who had HAS-BLED ≥ 3 in these groups were 19.1 % and 8.6 % ($p=0.033$). All patients who received inappropriate reduced doses of NOACs had modifiable risk factors of bleedings. 85.3 % of patients with AF who received inappropriate reduced doses of NOACs had high risk of stroke according to CHA2DS2-VASc scale.

Conclusion. In real outpatient practice, NOACs were recommended to 57.7 % of patients with AF. 17.7 % of patients received NOACs in inappropriate reduced doses. Frequency of major bleedings in the past and bleeding risk in AF patients with inappropriate reduced doses was higher than in patients with standard doses.

Keywords: atrial fibrillation, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, inappropriate reduced doses of NOACs

For citation: Ionin V. A., Bliznyuk O. I., Pavlova V. A., Baranova E. I. Factors associated with inappropriate reduced doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(1):52–61. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-52-61.

* **Corresponding author:** Valeriy A. Ionin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ionin.v.a@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) зарегистрирована у 43,6 млн человек в мире, и распространенность этой аритмии увеличивается [1]. У пациентов с ФП риск развития инсульта в 5 раз выше, чем в популяции, и 20–30 % ишемических инсультов имеют кардиоэмболический генез [1]. В соответствии со стратегией лечения больных с ФП «ABC» (Atrial fibrillation Better Care), предложенной Европейским обществом кардиологов (2020), направление «А» — назначение антикоагулянтов для профилактики инсульта и системных эмболий [1]. Антикоагулянтная терапия (АКТ) снижает риск инсульта, системных эмболий и смерти у пациентов с ФП [1, 2]. Больным с ФП при наличии механического протеза клапана или установленного тяжелого/умеренного митрального стеноза показана терапия антагонистами витамина К, а всем остальным пациентам с ФП АКТ показана при высоком риске инсульта, оцениваемом по шкале CHA2 DS2 VASc: при наличии 2 и более баллов (у мужчин) и 3 и более баллов (у женщин) АКТ, несомненно, показана при отсутствии абсолютных противопоказаний. Пациентам с 1 баллом (мужчины) или 2 баллами (женщины) рекомендуется рассмотреть АКТ, а мужчинам с ФП и с 0 баллом и женщинам с 1 баллом, т. е. с низким риском инсульта, антитромботическая терапия не показана [1]. Антикоагулянты следует рекомендовать большинству пациентов с ФП и предпочтительно использовать прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), так как терапия ПОАК по эффективности превосходит Варфарин или сопоставима с ним, но более безопасна, так как ассоциируется с меньшим числом больших кровотечений, в том числе внутричерепных [1, 3]. ПОАК удобны в применении, они назначаются в фиксированных дозах, и при их использовании не требуется мониторинг лабораторных показателей, характеризующих коагуляцию.

Все ПОАК имеют две дозировки и краткий перечень показаний к использованию сниженных доз.

Рекомендации по ФП и инструкции к лекарственным препаратам, применявшиеся до 2020 г., предписывали применение сниженных доз ПОАК при следующих условиях: Ривароксабан (15 мг в день) при клиренсе креатинина 15–50 мл/мин; Аликсабан (2,5 мг 2 раза в день) — при наличии, как минимум, двух из следующих трех критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг и концентрация креатинина в плазме крови ≥ 133 мкмоль/л, а Дабигатран (110 мг 2 раза в день) — у больных 80 лет и старше [4]. В соответствии с инструкцией, принятой в России по применению Дабигатрана у больных с ФП с целью предупреждения инсульта и системных эмболий от 2017 г., по усмотрению врача доза препарата может быть снижена до 220 мг в сутки при наличии одного или нескольких условий: возраст пациента 75–79 лет, клиренс креатинина 30–50 мл/мин, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, применение совместно с антиагрегантами и с ингибиторами Р-гликопротеина (Верапамил, Амиодарон, Кетоконазол и др.). Выбор дозы Дабигатрана в этом случае определяется соотношением риска инсульта и кровотечения. Использование сниженных доз ПОАК обосновано результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ) или данными по фармакокинетике/фармакодинамике препаратов. Однако в реальной клинической практике ПОАК нередко используются в необоснованно низких дозах, и у экспертов существует озабоченность последствиями этого неадекватного лечения больных ФП [5]. В настоящее время ПОАК у больных с ФП применяются все чаще, однако частота и обоснованность назначения сниженных доз этих препаратов в России изучена недостаточно вследствие отсутствия единых регистров и популяционных наблюдений.

Цель исследования — изучить частоту применения прямых оральных антикоагулянтов в дозах, рекомендованных и не рекомендованных инструкциями препаратов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, и охарактеризовать

пациентов, которым на амбулаторном этапе рекомендованы необоснованно сниженные дозы.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Проведен анализ 10 663 историй болезней пациентов, госпитализированных за пять лет (2014 – 2018) в клинику терапии факультетской ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Фибрилляция предсердий встречалась у 1307 (12,3 %) пациентов. У больных с ФП оценен риск инсульта и системных эмболий, риск кровотечений, рекомендованная АКТ и ее адекватность. При определении адекватности использованных доз антикоагулянтов учитывали показания для применения сниженных доз ПОАК, содержащиеся в инструкциях к этим препаратам. Проведен анализ частоты применения необоснованно сниженных доз ПОАК у больных с ФП, проанализированы факторы, ассоциированные с неадекватной терапией антикоагулянтами. Данные, полученные в результате ретроспективного анализа историй болезней, вносили в единую оригинальную базу данных «MS Excel», разработанную для данного исследования. Результаты анализа распространенности представлены в виде $n/\text{общ. } n$ (%), где n – число больных с указанным признаком; общ. n – общее число пациентов, у которых оценивался данный признак; % – процентная доля из общего числа обследованных. Показатели с нормальным распределением представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD). Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Сравнение частотных величин проводили с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения «StatPlus: mac Pro» (AnalystSoft Inc.), версия 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе историй болезней 1307 пациентов с ФП неклапанная форма аритмии диагностирована у 96,5 % пациентов с ФП (у 1261 из 1307 больных). Риск инсульта у больных с неклапанной ФП составил $(4,7 \pm 1,5)$ балла по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$. Терапия антикоагулянтами была несомненно показана 1127/1261 (89,4 %) больным с неклапанной ФП, так как эти пациенты имели высокий риск инсульта (≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$). АКТ следовало рассмотреть у 102/1261 (8,1 %) больных с неклапанной ФП и умеренным риском инсульта (у мужчин – 1 балл, а у женщин – 2 балла по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$). Доля пациентов, имевших низкий риск инсульта (0 баллов у мужчин и 1 балл у женщин по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$), составила 32/1261 (2,5 %). Следовательно, АКТ целесообразно было назначить или рассмотреть эту терапию при отсутствии

абсолютных противопоказаний у большинства пациентов с неклапанной ФП 1229/1261 (97,5 %). Вместе с тем лишь 665/1229 (54,1 %) из этих пациентов с ФП получали АКТ на момент госпитализации в стационар, а 564/1229 (45,9 %) больных не получали антикоагулянты. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED у больных с неклапанной ФП составил $(1,6 \pm 1,1)$ балла. Среди пациентов с неклапанной ФП 83,9 % имели невысокий риск кровотечений (< 3 баллов), а высокий риск кровотечения (≥ 3 баллов) – 203/1261 (16,1 %). Нередко высокий риск кровотечений был обусловлен модифицируемыми факторами – неконтролируемой АГ (систолическое артериальное давление (АД) выше 160 мм рт. ст.), применением без достаточных оснований нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или антиагрегантов в сочетании с антикоагулянтами.

До госпитализации в стационар Варфарин получали 281/665 (42,3 %) пациент с неклапанной ФП. Среди пациентов с неклапанной ФП (384/665) для профилактики инсульта амбулаторно 57,7 % получали ПОАК, из них Ривароксабан применяли 46,9 % (180/384) пациентов, Дабигатрана этексилат – 28,6 % (110/384) больных, а Апиксабан – 24,5 % (94/384) пациентов. На амбулаторном этапе лечения Ривароксабан в дозе 20 мг в сутки рекомендован 134/180 (74,4 %) пациентам, а в сниженной дозе назначен 46/180 (25,6 %) пациентам. При этом 18/180 (10,0 %) пациентов получали Ривароксабан в сниженной дозе 15 мг в сутки по показаниям, а 28/180 (15,6 %) больных – при отсутствии показаний для снижения доз. При этом 4 из 28 пациентов, не имевших показаний для снижения дозы Ривароксабана, были назначены дозы препарата менее 15 мг в день, не рекомендованные для профилактики инсульта и системных эмболий при ФП. Доля пациентов, получавших Ривароксабан в дозах, не рекомендованных для профилактики инсульта и системных эмболий, составила 4/46 (8,7 %) от числа пациентов, получавших сниженную дозу, и 2,2 % от общего числа больных, получавших Ривароксабан. Следовательно, среди всех больных, получавших Ривароксабан, необоснованно сниженные дозы получали 28/180 (15,6 %).

Апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки рекомендован 66/94 (70,2 %) пациентам, в сниженной дозе 2,5 мг 2 раза в сутки назначен 28/94 (29,8 %) пациентам. Следует отметить, что 8/94 (8,5 %) пациентов с ФП получали полную дозу Апиксабана несмотря на наличие несомненных показаний для использования сниженных доз препарата. В дозе 2,5 мг 2 раза в сутки по показаниям Апиксабан получали 6/94 (6,4 %) пациентов. Среди всех больных, получавших Апиксабан, необоснованно сниженные дозы препарата получали 22/94 (23,4 %).

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки рекомендован 66/110 (60,0 %) пациентам, в сниженной дозе (110 мг 2 раза в сутки) назначен 44/110 (40,0 %)

Таблица 1

Прямые оральные антикоагулянты, применявшиеся на амбулаторном этапе лечения у пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в стационар

Table 1

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants used at the outpatient stage of treatment in patients with non-valvular AF admitted to the hospital

Показатель	Ривароксабан, 180/665 (27,07 %) (1)	Апиксабан, 94/665 (14,13 %) (2)	Дабигатран, 110/665 (16,54 %) (3)	Значимость, p
Полная доза, n (%)	134/180 (74,5)	66/94 (70,2)	66/110 (60,0)	$p_{1,2}=0,545$; $p_{1,3}=0,014$; $p_{2,3}=0,169$
Назначение полной дозы при наличии показаний к снижению дозы, n (%)	20/134 (14,9)	8/66 (12,1)	10/66 (15,2)	$p_{1,2}=0,748$; $p_{1,3}=0,966$; $p_{2,3}=0,798$
Назначение полной дозы при показании к снижению дозы по усмотрению врача, n (%)	—	—	18/66 (27,3)	—
Сниженная доза, n (%)	46/180 (25,5)	28/94 (29,8)	44/110 (40,0)	$p_{1,2}=0,477$; $p_{1,3}=0,011$; $p_{2,3}=0,172$
Наличие показаний для снижения дозы, n (%)	18/46 (39,1)	6/28 (21,4)	7/44 (15,9)	$p_{1,2}=0,186$; $p_{1,3}=0,026$; $p_{2,3}=0,781$
Назначение сниженной дозы при показании к снижению по усмотрению врача, n (%)	—	—	19/44 (43,2)	—
Необоснованное снижение доз, n (%)	28/46 (60,9)	22/28 (78,6)	18/44 (40,9)	$p_{1,2}=0,186$; $p_{1,3}=0,092$; $p_{2,3}=0,003$
Необоснованное снижение доз среди всех больных, получавших ПОАК, n (%)	28/180 (15,6)	22/94 (23,4)	18/110 (16,4)	$p_{1,2}=0,138$; $p_{1,3}=0,869$; $p_{2,3}=0,222$

больным. Следует отметить, что 10/110 (9,1 %) пациентов получали Дабигатран в полной дозе при наличии определенных показаний для снижения дозы препарата, а 18/110 (16,4 %) получали полную дозу Дабигатрана при наличии показаний к снижению дозы по усмотрению врача. Среди пациентов с ФП 7/110 (6,4 %) получали Дабигатран в дозе 220 мг в сутки при наличии несомненных показаний для применения сниженных доз препарата, у 19/110 (17,2 %) больных доза Дабигатрана снижена по усмотрению врача при наличии относительных показаний для снижения дозировки. Среди всех больных, получавших Дабигатрана этексилат, необоснованно сниженные дозы препарата получали 18/110 (16,4 %) пациентов (табл. 1).

Следовательно, необоснованно сниженные дозы антикоагулянтов получали 17,7 % (68/384) пациентов, которым были рекомендованы ПОАК, в том числе 22/94 (23,4 %) больных, получавших Апиксабан, 18/110 (16,4 %) получавших Дабигатран и 28/180 (15,6 %) пациентов, получавших Ривароксабан ($p>0,05$). В необоснованно сниженной дозе Апиксабан применялся достоверно чаще, чем Дабигатрана этексилат ($p=0,003$), а различие между Апиксабаном и Ривароксабаном было статистически не значимым.

При сравнительном анализе групп пациентов, получавших разные дозы ПОАК, установлено, что у больных с необоснованно сниженными дозами

ПОАК по сравнению с пациентами, получавшими стандартные дозы этих препаратов, риск кровотечений по шкале HAS-BLED выше — ($1,7\pm 1,1$) и ($1,2\pm 1,0$) балла ($p=0,0002$), доля пациентов с высоким риском кровотечений ($HAS-BLED \geq 3$) больше — 19,1 и 8,6 % ($p=0,033$), а также частота больших кровотечений в анамнезе была выше — 7,4 и 1,0 % ($p=0,014$) (табл. 2). Дополнительный анализ данных пациентов, которым были назначены необоснованно сниженные дозы ПОАК и которые имели высокий риск кровотечений (3 и более баллов по шкале HAS-BLED), установил, что таких пациентов было 13/68 (19,1 %). У всех этих пациентов систолическое АД было выше 160 мм рт. ст., НПВП применяли 2 пациента. Следовательно, все эти больные имели потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений (АГ, применение НПВП), и после коррекции этих факторов риск геморрагий у больных мог бы стать невысоким.

При сравнении групп больных, которым необоснованно назначены сниженные дозы ПОАК, и тех, кто получал сниженные дозы по показаниям, установлено, что больные с необоснованно сниженными дозами были значительно моложе — ($67,9\pm 10,9$) и ($78,4\pm 7,8$) года соответственно ($p<0,0001$), риск инсульта у этих пациентов был ниже, длительность ФП меньше, риск кровотечений по шкале HAS-BLED ниже, частота хронической болезни

Таблица 2

**Характеристика пациентов с ФП, которым рекомендованы ПОАК
в стандартных и сниженных дозах**

Table 2

Characteristics of patients with atrial fibrillation, who are recommended NOACs in standard and reduced doses

Показатель		Снижение доз ПОАК без показаний (n = 68) (1)	Снижение доз ПОАК по показани- ям (n = 50) (2)	Полная доза ПОАК* по показаниям (n = 210) (3)	P
Возраст, лет		(67,9±10,9)	(78,4±7,8)	(65,3±9,4)	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} =0,058; p _{2,3} <0,0001
Пол, n (%)	Мужчины	29/68 (42,7)	15/50 (30)	85/210 (40,5)	p _{1,2} =0,181; p _{1,3} =0,887; p _{2,3} =0,151
	Женщины	39/68 (57,4)	35/50 (70)	121/210 (57,6)	p _{1,2} =0,129; p _{1,3} =0,581; p _{2,3} =0,150
ИМТ, кг/м ²		(30,9±5,5)	(29,1±6,4)	(31,1±6,0)	p _{1,2} =0,111; p _{1,3} =0,863; p _{2,3} =0,049
Длительность ФП		(4,5±6,1)	(7,6±9,7)	(4,4±4,8)	p _{1,2} =0,042; p _{1,3} =0,919; p _{2,3} =0,002
Форма ФП	Пароксизмальная, n (%)	25/68 (36,7)	23/50 (46)	91/210 (43,3)	p _{1,2} =0,413; p _{1,3} =0,352; p _{2,3} =0,941
	Персистирующая, n (%)	18/68 (26,5)	7/50 (14)	45/210 (21,4)	p _{1,2} =0,159; p _{1,3} =0,535; p _{2,3} =0,298
	Постоянная, n (%)	25/68 (36,8)	20/50 (40)	70/210 (33,3)	p _{1,2} =0,868; p _{1,3} =0,535; p _{2,3} =0,526
CHA ₂ DS ₂ VASc, средний балл		(4,3±1,9)	(5,5±1,7)	(3,8±1,9)	p _{1,2} =0,001; p _{1,3} =0,084; p _{2,3} <0,0001
CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2 баллов у мужчин, ≥3 баллов у женщин, n (%)		58/68 (85,3 %)	49/50 (98 %)	170/210 (80,9 %)	p _{1,2} =0,024; p _{1,3} =0,472; p _{2,3} =0,002
HAS-BLED, средний балл		(1,7±1,1)	(2,1±0,9)	(1,2±1,0)	p _{1,2} =0,03; p _{1,3} =0,0002; p _{2,3} <0,0001
HAS-BLED ≥3, n (%)		13/68 (19,1)	11/50 (22)	18/210 (8,6)	p _{1,2} =0,878; p _{1,3} =0,033; p _{2,3} =0,016
ТИА, n (%)		1/68 (1,5)	1/50 (2)	6/210 (2,9)	p _{1,2} =0,825; p _{1,3} =0,833; p _{2,3} =0,722
Инсульт, n (%)		8/68 (11,8)	11/50 (22)	20/210 (9,5)	p _{1,2} =0,214; p _{1,3} =0,799; p _{2,3} =0,031
Ишемический инсульт, n (%)		6/68 (8,8)	8/50 (16)	15/210 (7,1)	p _{1,2} =0,366; p _{1,3} =0,879; p _{2,3} =0,097
Артериальная гипертензия, n (%)		63/68 (92,7)	50/50 (100)	194/210 (92,3)	p _{1,2} =0,134; p _{1,3} =0,971; p _{2,3} =0,169
ИБС, n (%)		29/68 (42,7)	36/50 (72)	91/210 (43,3)	p _{1,2} =0,003; p _{1,3} =0,936; p _{2,3} =0,0007
ОКС, стентирование, n (%)		2/68 (2,9)	0/50 (0)	0/210 (0)	p _{1,2} =0,616; p _{1,3} =0,099
Атеросклероз периферических артерий и аорты, n (%)		14/68 (20,6)	12/50 (24)	54/210 (25,7)	p _{1,2} =0,828; p _{1,3} =0,441; p _{2,3} =0,888

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель		Снижение доз ПОАК без показаний (n = 68) (1)	Снижение доз ПОАК по показани- ям (n = 50) (2)	Полная доза ПОАК* по показаниям (n = 210) (3)	P
Дислипидемия, n (%)		56/68 (82,4)	37/50 (74)	152/210 (72,4)	$p_{1,2}=0,384$; $p_{1,3}=0,204$; $p_{2,3}=0,975$
Сахарный диабет II типа, n (%)		28/68 (41,2)	13/50 (26)	65/210 (30,9)	$p_{1,2}=0,129$; $p_{1,3}=0,191$; $p_{2,3}=0,552$
ХСН, n (%)		51/68 (75)	39/50 (78)	113/210 (53,8)	$p_{1,2}=0,873$; $p_{1,3}=0,005$; $p_{2,3}=0,004$
Стадия ХБП	C1, n (%)	4/68 (5,9)	0/50 (0)	7/210 (3,3)	$p_{1,3}=0,583$
	C2, n (%)	14/68 (20,5)	2/50 (4)	29/210 (13,8)	$p_{1,2}=0,019$; $p_{1,3}=0,276$; $p_{2,3}=0,086$
	C3a, n (%)	13/68 (19,1)	12/50 (24)	25/210 (11,9)	$p_{1,2}=0,679$; $p_{1,3}=0,214$; $p_{2,3}=0,055$
	C3б, n (%)	7/68 (10,3)	10/50 (20)	9/210 (4,3)	$p_{1,2}=0,223$; $p_{1,3}=0,131$; $p_{2,3}=0,001$
	C4, n (%)	0/68 (0)	8/50 (16)	1/210 (0,5)	$p_{1,3}=0,5649$; $p_{1,2}=0,0023$; $p_{2,3}<0,0001$
Двойная АТТ (1 антиагрегант + 1 антикоагулянт), n (%)		6/68 (8,8)	5/50 (10)	8/210 (3,8)	$p_{1,2}=0,828$; $p_{1,3}=0,198$; $p_{2,3}=0,159$
Активная онкопатология, n (%)		7/68 (10,3)	4/50 (8)	13/210 (6,2)	$p_{1,2}=0,917$; $p_{1,3}=0,408$; $p_{2,3}=0,127$
Кровотечения в анамнезе (малые), n (%)		6/68 (8,8)	2/50 (4)	6/210 (2,9)	$p_{1,2}=0,509$; $p_{1,3}=0,084$; $p_{2,3}=0,691$
Кровотечения в анамнезе (большие), n (%)		5/68 (7,4)	1/50 (2)	2/210 (1,0)	$p_{1,2}=0,376$; $p_{1,3}=0,014$; $p_{2,3}=0,544$

Примечание: * — сумма пациентов, получавших полную дозу ПОАК, в которую не включались пациенты с назначением полной дозы не по показаниям; ИМТ — индекс массы тела; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОКС — острый коронарный синдром; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

почек (ХБП) C2 выше, а ХБП C4 — ниже. При сравнении групп больных, которым назначались необоснованно сниженные дозы ПОАК, и тех пациентов, которые получали полные дозы ПОАК по показаниям, риск кровотечений, оцененный по шкале HAS-BLED, был выше; доля больных с 3 и более баллами по шкале HAS-BLED, была выше, и частота больших кровотечений в анамнезе была больше — 7,4 и 1,0 % ($p=0,014$).

Особого внимания заслуживает тот факт, что риск инсульта у большинства больных с необоснованно сниженной дозой ПОАК был высоким — $4,3 \pm 1,9$ балла ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$), а доля пациентов высокого риска инсульта (≥ 2 балла у мужчин и ≥ 3 балла у женщин по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$) составила 58/68 (85,3 %).

В нашем исследовании 57,7 % пациентов с ФП, госпитализированных в терапевтический стационар в период с 2014 по 2018 г. и имевших показания

для терапии антикоагулянтами, получали ПОАК. Вместе с тем установлено, что у 22,4 % больных с ФП на амбулаторном этапе лечения применялись необоснованные дозы ПОАК, причем большинству пациентов (17,7 %) назначали неоправданно сниженные дозы ПОАК, и меньшему числу больных (14,3 %) была рекомендована стандартная доза ПОАК при наличии показаний для снижения дозы. Использование необоснованно сниженных доз ПОАК — актуальная проблема современной кардиологии [5, 6]. Врачи нередко назначают пациентам с ФП необоснованно низкие дозы ПОАК, опасаясь кровотечений. По данным проспективного регистра ORBIT-AF II (США), низкие дозы ПОАК назначались 1 из 7 пациентов с ФП, и у 57 % из них назначение редуцированных доз было необоснованным [7]. Согласно данным метаанализа, выполненного Yao X. и P. Noseworthy (2020) [8], необоснованно низкие дозы ПОАК применялись

с частотой от 9,4 до 13,0 %. Другие исследователи выявляли более частое применение необоснованно сниженных доз ПОАК — от 14,4 до 14,8 % [9, 10].

Какие факторы ассоциированы с применением неоправданно сниженных доз ПОАК? По данным нашего исследования, к таким факторам относится применение Аписабана, так как среди больных, получавших сниженные дозы ПОАК, необоснованное применение низких доз для Аписабана было наиболее частым (78,6 %), хотя при сравнении долей необоснованного применения антикоагулянтов среди всех когорт пациентов, получавших ПОАК, достоверность этого различия исчезает (Аписабан — 23,4 %; Дабигатран — 16,4 % и Ривароксабан — 15,6 %). Эти данные в определенной степени соответствуют литературным, свидетельствующим о более частом применении неоправданно сниженных доз Аписабана (41,4 %) и Ривароксабана (35,0 %), значительно реже необоснованно редуцированные дозы применялись у пациентов, которые получали Дабигатран (10,4 %) [9]. По данным японских исследователей [11], в необоснованно сниженных дозах реже применялся Дабигатран (4,4 %) и значительно чаще использовались Ривароксабан, Эдоксабан и Аписабан (12,8, 17,0 и 19,6 % соответственно). По мнению исследователей, факторы, влияющие на необоснованное снижение доз ПОАК, следующие: пожилой возраст (≥ 65 лет), сопутствующая терапия антиагрегантами, нарушенная функция почек, сопутствующая хроническая сердечная недостаточность, более высокий риск кровотечений [12, 13]. В нашем исследовании больные, получавшие необоснованно сниженные дозы ПОАК на амбулаторном этапе, были значительно моложе пациентов, у которых применялись обоснованно редуцированные дозы, имели меньший риск больших кровотечений, меньший риск инсульта и не различались по частоте встречаемости ХСН.

При сравнении характеристик больных ФП, получавших стандартные дозы ПОАК и необоснованно сниженные дозы этих препаратов, установлено, что частота больших кровотечений в анамнезе и риск кровотечений по шкале HAS-BLED выше у больных, получавших необоснованно сниженные дозы. Однако современные рекомендации подчеркивают, что высокий риск кровотечений не является основанием для неназначения антикоагулянтов пациентам с ФП и высоким риском инсульта, так как польза от терапии антикоагулянтами (особенно ПОАК) превышает негативные последствия кровотечений [1]. Кроме того, все пациенты, у которых дозы ПОАК были необоснованно снижены, имели модифицируемые факторы риска кровотечений (неконтролируемая АГ, применение НПВП), и после коррекции этих факторов риск геморрагий у них мог бы стать невысоким.

Нередко поводом для применения сниженных доз ПОАК является сниженная функция почек.

Следует подчеркнуть, что при выборе антикоагулянта и доз ПОАК следует оценивать функцию почек по клиренсу креатинина с помощью формулы Кокрофта — Голта, так как в РКИ с ПОАК функция почек оценивалась именно по этой формуле [14]. Вместе с тем в клинической практике чаще используется показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ), оцениваемый по формуле СКД-ЕПІ. Существующие различия в показателях клиренса креатинина и СКФ могут приводить к ошибкам в назначении адекватных доз ПОАК. В нашем исследовании различий в тяжести ХБП у пациентов с необоснованно сниженными дозами ПОАК и у применявших полные дозы препаратов не было. Коморбидные больные с высоким риском инсульта нередко имеют и высокий риск кровотечения, вероятно, именно поэтому у пациентов с высоким риском инсульта ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$) необоснованное назначение низких доз ПОАК применяется особенно часто. В нашем исследовании риск инсульта у пациентов с необоснованно сниженными дозами ПОАК также был высоким, что свидетельствует о значимости этой проблемы. Необходимо тщательно обследовать пациентов перед назначением антикоагулянтов, исключать тяжелую тромбоцитопению (менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$), что является абсолютным противопоказанием для назначения антикоагулянтов, не назначать АКТ до уточнения и коррекции причины тяжелой анемии [1], и при наличии патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, которая может осложниться кровотечением, следует рекомендовать пациентам антисекреторные препараты (ингибиторы протонного насоса).

Применение сниженных доз ПОАК у больных ФП может уменьшать эффективность терапии антикоагулянтами. Регистр ORBIT-AF II продемонстрировал, что необоснованное снижение доз Ривароксабана и Аписабана ассоциировалось с неблагоприятными тромбоэмболическими исходами, включая смерть пациентов [7]. Назначение сниженных доз ПОАК сопровождалось утратой преимуществ в сравнении с Варфарином [10]. Наряду с наличием «относительных» показаний для использования сниженных доз ПОАК, таких как высокий риск кровотечений, пожилой, но не старческий возраст, умеренно сниженная функция почек, нередко эти препараты назначаются в низких дозах без оснований. Врачи при назначении низких доз ПОАК нередко руководствуются даже не относительными показаниями к применению сниженных доз антикоагулянтов, а персональным мнением, т. е. опасаются больших кровотечений [15]. Вместе с тем следует учитывать тот факт, что и неоправданно сниженные дозы ПОАК также не вполне безопасны, так как обладают антикоагулянтным эффектом и могут провоцировать развитие кровотечения при наличии предрасполагающей патологии (язвенной болезни, рака желудка или кишечника).

Следует принимать во внимание и тот факт, что эффективность и безопасность низких доз ПОАК изучена в разной степени. В РКИ сниженную дозу Дабигатрана этексилат получали 6015 больных ФП в соответствии с рандомизацией в исследовании RE-LY, сниженную дозу Ривароксабана получали 1474 пациента с ФП (ROCKET-AF), а сниженную дозу Апиксабана — лишь 428 больных с ФП (ARISTOTLE) в соответствии с критериями для снижения дозы [16–18]. Терапия больных ФП сниженной дозой Дабигатрана (110 мг 2 раза в сутки) была столь же эффективна в профилактике инсульта и системных эмболий, что и Варфарин, но была более безопасна, так как сопровождалась меньшим числом больших кровотечений [16]. Анализ эффективности и безопасности низких доз Апиксабана и Ривароксабана в РКИ у больных ФП не проводился. Без проведения РКИ, доказывающих эффективность и безопасность сниженных доз Ривароксабана и Апиксабана, необоснованное внедрение в клиническую практику низких доз этих препаратов не может быть оправдано [19]. Врачи нередко назначают сниженные дозы без оснований, так как их волнует риск кровотечений на фоне терапии ПОАК. При этом следует учитывать тот факт, что пациенты опасаются инсультов в большей степени, чем кровотечений [19].

Таким образом, проблема назначения необоснованно низких доз ПОАК существует. Для верного выбора дозы антикоагулянта необходимо, в соответствии с инструкцией, учитывать возраст пациента, массу тела, сопутствующую патологию, функцию почек и сопутствующую терапию [1]. Следует помнить, что некоторые из перечисленных параметров могут быстро меняться (функция почек, сопутствующая терапия и др.). Необоснованное применение сниженных доз ПОАК может нанести вред пациентам [19]. Опасение из-за развития кровотечений не должно служить основанием для применения сниженных доз антикоагулянтов, а требует выявления и коррекции потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений. При назначении ПОАК больным с неклапанной ФП целесообразно следовать официальным инструкциям к этим препаратам.

ВЫВОДЫ

1. В реальной амбулаторной клинической практике сниженные дозы ПОАК получали 30,7 % пациентов с ФП: Дабигатрана этексилат — 40,0 %, Апиксабан — 29,8 % и Ривароксабан — 25,6 % пациентов.
2. Необоснованно сниженные дозы ПОАК применялись у 17,7 % больных с неклапанной ФП: в том числе у 23,4 % пациентов, получавших Апиксабан, у 16,4 % больных, получавших Дабигатрана этексилат и у 15,6 % пациентов, получавших Ривароксабан.
3. У пациентов, которым назначались необоснованно сниженные дозы ПОАК, в сравнении с

больными, получавшими полные дозы ПОАК, частота больших кровотечений в анамнезе и риск кровотечений по шкале HAS-BLED выше, но эти больные не различались по риску развития инсульта, возрасту и функции почек.

4. Большинство пациентов, которым были назначены необоснованно низкие дозы ПОАК, имели высокий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂VAS_c (85,3 %), и все эти пациенты имели потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Г. И. Борисову, И. Ма, Е. Ю. Петрищевой, Д. С. Скуридину за помощь в создании базы данных пациентов с фибрилляцией предсердий.

Acknowledgements

The authors would like to thank G. I. Borisov, I. Ma, E. Yu. Petrishcheva, D. S. Skuridin for helping to build a database of patients with atrial fibrillation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic surgery (EACTS) // Eur. Heart J. — 2020. — P. 1–126. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Фибрилляция и трепетание предсердий: Клинические рекомендации / одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации. 2020. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf (дата обращения: 15.01.2021).
3. Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials // The Lancet. — 2014. — № 383. — P. 955–962. Doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
4. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. — 2018. — № 39. — P. 1330–1393. Doi:10.1093/eurheartj/ehy136.

5. Steinberg B. A., Shrader P., Thomas L. et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry // Journal of the American College of Cardiology. 2016. – № 68. P. 2597–2604. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.

6. Ионин В. А., Бараишкова Е. И., Филатова А. Г. и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 192–201. Doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201.

7. Steinberg B. A., Shrader P., Pieper K. et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II) // J. Am. Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. e007633. Doi:10.1161/JAHA.117.007633.

8. Yao X., Noseworthy P. NOAC dosing and monitoring: really as simple as it seems? // Heart. – 2020. – Vol. 106, № 5. – P. 321–322. Doi:10.1136/heartjnl-2019-31.

9. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions // M. S. Jacobs, M. van Hulst, Z. Campmans, R. G. Tieleman // Netherlands Heart Journal. – 2019. – № 27. – P. 371–377. Doi:10.1007/s12471-019-1267-9.

10. Cho M. S., Yun J. E., Park J. J. et al. Pattern and impact of off-label underdosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation who are indicated for standard dosing // Am. Journal of Cardiology. – 2020. – № 125. – P. 1332–1338. Doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.044.

11. Ono T., Ikemura N., Kimura T. et al. Contemporary trend of reduced-dose non-vitamin K anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation: A cross-sectional analysis of a multicenter outpatient registry // Journal of Cardiology. – 2019. – № 73. – P. 14–21. Doi: 10.1016/j.jjcc.2018.09.003.

12. Xing L. Y., Barcella C. A., Sindet-Pedersen C. et al. Dose reduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide cohort study // Thrombosis Research. – 2019. – № 178. – P. 101–109. Doi:10.1016/j.thromres.2019.04.007.

13. Kim I. S., Kim H. J., Kim T. H. et al. Appropriate doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in high-risk subgroups with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis // Journal of Cardiology. – 2018. – № 72. – P. 284–291. Doi:10.1016/j.jjcc.2018.03.009.

14. Yao X., Shah N. D., Sangaralingham L. R. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 69, № 23. – P. 2779–2790. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.

15. Nielsen P. B., Skjoth F., Søgaard M. et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study // BMJ (Online). – 2017. – № 356. Doi: 10.1136/bmj.j510.

16. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // New England Journal of Medicine. – 2009. – № 361. – P. 1139–1151. Doi: 10.1056/NEJMoa0905561.

17. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation // New England Journal of Medicine. – 2011. – № 36. – P. 883–891. Doi: 10.1056/NEJMoa1009638.

18. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J. V. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrilla-

tion // New Engl. J. of Med. – 2011. – № 365. – P. 981–992. Doi: 10.1056/NEJMoa1107039.

19. Eikelboom J. W., Weitz J. I. «Real world» use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACS): Lessons from the Dresden NOAC registry // Thrombosis and Haemostasis. – 2015. – № 113. – P. 1159–1161. Doi: 10.1160/TH15-02-0158.

REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N et al. Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic surgery (EACTS) // European Heart Journal. 2020;1–126. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

2. Fibrillyaciya i trepetanie predserdij. Klinicheskie rekomendacii. 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf (accessed: 15.01.2021).

3. Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E., Hoffman E. B., Deenadayalu N., Ezekowitz M. D., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials // The Lancet. 2014;(383):955–962. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

4. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. 2018;(39):1330–1393. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.

5. Steinberg B. A., Shrader P., Thomas L., Ansell J., Fonarow G. C., Gersh B. J. et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry // Journal of the American College of Cardiology. 2016;(68):2597–2604. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.

6. Ionin V. A., Barashkova E. I., Filatova A. G., Baranova E. I., Shlyakhto E. V. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention // Arterial'naya Gipertenziya=Arterial Hypertension. 2020;26(2):192–201. (In Russ.). Doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201.

7. Steinberg B. A., Shrader P., Pieper K., Thomas L., Allen L. A., Ansell J. et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II) // J Am Heart Assoc. 2018;7(4):e007633. Doi: 10.1161/JAHA.117.007633.

8. Yao X., Noseworthy P. NOAC dosing and monitoring: really as simple as it seems? // Heart. 2020;106(5):321–322. Doi: 10.1136/heartjnl-2019-31.

9. Jacobs M. S., van Hulst M., Campmans Z., Tieleman R. G. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions // Netherlands Heart Journal. 2019;(27):371–377. Doi: 10.1007/s12471-019-1267-9.

10. Cho M. S., Yun J. E., Park J. J., Kim Y. J., Lee J., Kim H. et al. Pattern and impact of off-label underdosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation who are indicated for standard dosing // American Journal of Cardiology. 2020;(125):1332–1338. Doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.044.

11. Ono T., Ikemura N., Kimura T., Ueda I., Tanaka H., Tokuda H. et al. Contemporary trend of reduced-dose non-vitamin K anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation: A cross-sectional analysis of a multicenter outpatient registry // Journal of Cardiology. 2019;(73):14–21. Doi: 10.1016/j.jjcc.2018.09.003.

12. Xing L.Y., Barcella C. A., Sindet-Pedersen C., Bonde A. N., Gislason G. H., Olesen J. B. Dose reduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A Danish nationwide cohort study // *Thrombosis Research*. 2019;(178):101–109. Doi: 10.1016/j.thromres.2019.04.007.
13. Kim I. S., Kim H. J., Kim T. H., Uhm J. S., Joung B., Lee M. H. et al. Appropriate doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in high-risk subgroups with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis // *Journal of Cardiology*. 2018;(72):284–291. Doi: 10.1016/j.jjcc.2018.03.009.
14. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R., Gersh B.J., Noseworthy P.A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction // *J Amer Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779–2790. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.
15. Nielsen P. B., Skjøth F., Søgaard M., Kjældgaard J. N., Lip G. Y. H., Larsen T. B. Effectiveness and safety of reduced dose non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study // *BMJ (Online)*. 2017;356. Doi: 10.1136/bmj.j510.
16. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2009;(361):1139–1151. Doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
17. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., Pan G., Singer D. E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Non-valvular Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2011;(365):883–891. Doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
18. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J. V., Lopes R. D., Hylek E. M., Hanna M. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2011;(365):981–992. Doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
19. Eikelboom J. W., Weitz J. I. Real world' use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACS): Lessons from the Dresden NOAC registry // *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;(113):1159–1161. Doi: 10.1160/TH15-02-0158.

Информация об авторах

Ионин Валерий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), старший научный сотрудник НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7293-1144; **Близнюк Ольга Игоревна**, студент VI курса лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1017-4966; **Павлова Виктория Александровна**, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8479-0331; **Баранова Елена Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8788-0076.

Information about authors

Ionin Valeriy A., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Senior Research Fellow of the Research Laboratory of Metabolic Syndrome of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7293-1144; **Bliznyuk Olga I.**, 6th-year Student of the Faculty of Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1017-4966; **Pavlova Viktoriya A.**, Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8479-0331; **Baranova Elena I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Head of the Research Laboratory of Metabolic Syndrome of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8788-0076.



© CC BY Коллектив авторов, 2021
УДК 618.2/.3:616.935-036.11
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-62-68

Е. А. Кожухова*, И. Л. Кожевникова, С. Л. Николаенко, В. Д. Иващенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ДИЗЕНТЕРИИ У БЕРЕМЕННОЙ

Поступила в редакцию 19.03.2020 г.; принята к печати 26.04.2021 г.

Резюме

Известно, что тяжесть течения шигеллеза коррелирует с распространенностью специфического поражения кишечника. Опубликованы данные о том, что результаты исследования кишечника взрослых пациентов, умерших от шигеллеза, выявляют патоморфологические признаки шигеллезного поражения, захватывающего как толстую, так и подвздошную кишку. Такое течение заболевания описано преимущественно у лиц пожилого возраста или лиц с неблагоприятным преморбидным фоном. Исходное состояние слизистой кишечника предопределяет полноценность функционирования региональной системы резистентности, а гистологическая картина при шигеллезе, кроме того, не в последнюю очередь обусловлена как количественной, так и функциональной характеристиками нейтрофилов, которые важны для контроля степени инвазии шигелл. Вирусные инфекции с развивающейся нейтропенией относят, как известно, к иммуносупрессивным состояниям. *Herpes*-вирусные заболевания, кроме того, еще могут поражать слизистые оболочки всего организма, что закономерно утяжеляет течение развивающейся на этом фоне последующей острой бактериальной инфекции. Приведен случай развития острого шигеллеза на неблагоприятном преморбидном фоне у пациентки молодого возраста. Верификация диагноза реализована с помощью молекулярно-биологического метода (PCR kit Amplisens All-bacto-screen-FL Lab, *Interlabservice*). Заболевание имело тяжелое течение и осложнилось перитонитом. В представленном случае в качестве отягощающих течение шигеллеза факторов существенное значение, вероятно, имели такие состояния, сопровождаемые иммуномодуляцией, как незавершенная *Herpes*-вирусная инфекция и беременность. Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможность тяжелого осложненного течения шигеллезной инфекции у лиц молодого возраста при наличии неблагоприятного преморбидного фона.

Ключевые слова: шигеллез, осложненное течение, неблагоприятный преморбидный фон

Для цитирования: Кожухова Е. А., Кожевникова И. Л., Николаенко С. Л., Иващенко В. Д. Случай тяжелого осложненного течения острой дизентерии у беременной. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(1):62–68. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-62-68.

* Автор для связи: Елена Алексеевна Кожухова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: elko35@gmail.com.

Elena A. Kozhukhova*, Irina L. Kozhevnikova, Svetlana L. Nikolaenko, Vera D. Ivaschenko

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

SEVERE COMPLICATED SHIGELLOSIS CASE DEVELOPED BY YOUNG PREGNANT WOMAN

Received 19.03.2020; accepted 26.04.2021

Summary

No doubts that shigellosis severity directly depends on the spread of the gut specific lesion. There are some data published on the basis of autopsy records and pointing to shigella caused lesion spreading both to colon and ileum in adult cases especially in those older than 60 y.o. or with any immunosuppressive premorbid background. Obviously, the gut mucosa condition determines the local resistance potential and moreover it's shown that in shigellosis cases, the histologic pattern of gut mucosa depends on quantity and quality of neutrophils, extremely important to control the intensity of agent invasion. Viral infections with concomitant neutropenia are commonly considered as immune suppressive conditions. As to *Herpes* virus infection, it's well

known as the large mucosa lesion disease that can subsequently lead to aggravation of any forthcoming acute bacterial infection. The paper suggests the description of shigellosis case confirmed with the use of PCR test (PCR kit Amplisens All-bacto-screen-FL Lab, Interlabservice) and developed by young woman with unfavorable premorbid condition. The disease course turned to be severe and complicated by the peritonitis development. The aggravating factors in the proposed case were likely such immune modulating concurrent conditions as *Herpes* virus infection and pregnancy. The clinical example demonstrates that young people can develop severe complicated shigellosis course given burdened premorbid background availability.

Keywords: shigellosis, complicated course, burdened premorbid background

For citation: Kozhukhova E. A., Kozhevnikova I. L., Nikolaenko S. L., Ivashchenko V. D. Severe complicated shigellosis case developed by young pregnant woman. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(1):62 – 68. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-62-68.

* **Corresponding author:** Elena A. Kozhukhova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: elko35@gmail.com.

Во всем мире острую шигеллезную диарею считают одной из наиболее значимых кишечных инфекций, в том числе в связи с тем, что заболевание может иметь тяжелое, осложненное течение и закончиться летально [1, 2]. Так как на уровне синдромальных проявлений трудности дифференциальной диагностики шигеллеза с такими широко распространенными кишечными инфекциями, как сальмонеллез и эшерихиоз, обоснованы общностью генетического контроля и механизмов патогенности их возбудителей [3–5], лабораторная верификация диагноза остается приоритетной.

Как экспериментально, так и клинически показано, что патогенетически шигеллы способны манипулировать защитными системами макроорганизма [6], с одной стороны, подавляя их активность, с другой — с помощью ответной воспалительной реакции успешнее проникая в эпителиоциты кишечника [7–9].

При циклическом течении инфекции механизм взаимодействия шигеллы с макрофагами, ведущий к апоптозу последних, в целом является выгодным и для патогена, и для макроорганизма [10]. Воспаление, первоначально способствующее инвазии и размножению шигелл, в конечном итоге, приводит к разрешению инфекции за счет рекрутинга нейтрофилов. Параллельно с этим, в результате диарейного синдрома, вновь образовавшиеся микробы выделяются во внешнюю среду, в результате чего шигелла сохраняется как вид [11].

Считается установленным, что в тонкой кишке шигеллы, высвобождающиеся из слущенных или разрушенных на месте энтероцитов, поглощаются и разрушаются нейтрофилами быстро развивающегося воспалительного инфильтрата. При размножении шигеллы продуцируют цитотоксин, который вызывает не только местную гиперсекрецию жидкости и диарею, но и резорбтивные диффузные цитопатические изменения энтероцитов с угнетением в них белкового синтеза. Однако мелкоочаговые поражения в тонкой кишке, вызываемые инвазией шигелл, трудноуловимы и быстро проходят. Это связывают с тем, что межэпителиальное распространение там возбудителя обрывается быстро [12, 13]. Такому развитию событий способствует тот факт, что эпителиоциты, в отличие от колоноцитов, считаются более резистентными, эпителий тонкой кишки по сравнению с толстой обновляется быстрее, а микробы в просвете кишки

подвергаются действию трипсина и хемотрипсина [14]. В толстой кишке возникающий несколько позже инфекционный процесс, напротив, выражен в значительно большей степени из-за отсутствия подавления инвазии панкреатическими ферментами и прогрессирования межэпителиального поражения колоноцитов, ведущего к увеличению дефектов эпителиального покрова [15].

Однако экспериментальными и морфологическими исследованиями была обоснована возможность существенного патологического воздействия шигелл, в том числе и с помощью их энтеротоксинов, не только на колоноциты, но и на энтероциты [16, 17]. Более того, опубликованы данные о том, что результаты постмортального исследования кишечника взрослых пациентов, умерших от шигеллеза, выявили патоморфологические признаки не только тяжелого распространенного поражения толстой кишки [18], но и терминального илеита [19], развивающихся преимущественно у лиц с неблагоприятным преморбидным фоном.

Несомненно, исходное состояние слизистой оболочки кишечника предопределяет полноценность функционирования различных составляющих региональной резистентности, играющих важную роль в защите от шигеллезной инфекции. Наряду с этим, известна выраженная зависимость тяжести течения бактериальной инфекции от количества нейтрофилов [20, 21]. Считается установленным, что и при шигеллезе гистологическая картина не в последнюю очередь обусловлена как количественной, так и функциональной характеристиками нейтрофилов [9]. Показано, что последние, отражая компетентность защитных сил макроорганизма, чрезвычайно важны для контроля степени инвазии шигелл [22]. Кроме того, расшифрованы некоторые патогенетические аспекты участия нейтрофилов в ингибировании эндотоксин-опосредованных патологических эффектов действия шигелл [23, 24].

К иммуносупрессивным состояниям вследствие развития нейтропении приводят, как известно, различные вирусные инфекции, а патологический процесс, вызванный герпес-вирусами, бывает достаточно распространенным с вовлечением слизистых оболочек всего организма, что в совокупности закономерно может стать отягощающим фактором течения развивающейся на этом фоне последующей бактериальной кишечной инфекции.

Таблица 1

Результаты лабораторного обследования пациентки Р. (1–2-й дни болезни)

Table 1

Results of laboratory examination of patient R. (1-2 days of illness)

Показатель	Результат	
	1-й день болезни / 1-й день госпитализации	2-й день болезни / 2-й день госпитализации
Клинический анализ крови	Hb — 111 г/л, Eг — $3,7 \cdot 10^{12}$ /л, цв. пок. — 0,92, Tг — $136 \cdot 10^9$ /л, L — $7,6 \cdot 10^9$ /л, п — 12 %, с — 76 %, л — 11 %, м — 1 %	
Сахар, ммоль/л	8,48	10,18
Амилаза, Е/л	85,8	54,0
Мочевина, ммоль/л	2,35	1,92
Креатинин, ммоль/л		0,037
АЛАТ, Е/л	9,7	6,0
Копрограмма		Нейтральный жир ++, слизь ++, лейкоциты, эритроциты отсутствуют
Посев кала на дизентерийную группу, тифо-паратифозную группу		Отрицательный

Приводим случай развития острой диареи на неблагоприятном преморбидном фоне у пациентки молодого возраста, у которой верификация шигеллеза реализована с помощью достаточно широко используемого в настоящее время молекулярно-биологического метода [25, 26].

Пациентка Р., 19 лет, сантранспортом службы неотложной помощи доставлена в приемное отделение инфекционной больницы. Диагноз направления — «Острый гастроэнтероколит, ветряная оспа, беременность раннего срока». При осмотре врача приемного отделения стационара пациентка жалуется на схваткообразные режущие боли по всей поверхности живота, жидкий стул, тошноту, повторную рвоту, отсутствие аппетита, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что такое состояние наблюдается с утра текущего дня. Общее число дефекаций к моменту госпитализации — 8. Температуру тела пациентка не измеряла, самостоятельно не лечилась.

За 5 дней до настоящей госпитализации у пациентки диагностировали ветряную оспу, по поводу чего она лечилась амбулаторно с положительной динамикой клинических проявлений. Появление новых элементов сыпи прекратилось за день до настоящей госпитализации.

Из анамнеза жизни известно, что больная страдает хроническим гайморитом и хроническим гастритом. Стадию обострения хронической патологии на момент госпитализации отрицает. Наличие перенесенных в прошлом таких заболеваний, как вирусный гепатит, туберкулез, малярия, тифы, а также вредные привычки пациентка отрицает. Прививалась в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. В настоящее время указывает на наличие беременности 5–6 недель.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что в окружении пациентки лиц с хронической инфекционной патологией нет, контакт с инфекционными больными за месяц до госпитализации, а также переливание крови и другие инвазивные вмешательства за предыдущие 6–8 месяцев отрицает, за пределы страны не выезжала. Накануне заболевания употребляла дома жареное куриное мясо.

Никаких аллергических проявлений на лекарственные препараты или пищевые продукты ранее зарегистрировано не было.

Данные объективного осмотра в приемном отделении стационара: состояние средней тяжести, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Тургор кожи сохранен. На коже лица, груди, спины, ног, волосистой части головы, а также на конъюнктивах глаз — корочки, единичные везикулы, частично со следами обработки раствором бриллиантовой зелени. Периферические лимфоузлы мягкие, не увеличены. В зеве — без гипертрофии миндалин и признаков острого воспаления. Сердечная деятельность удовлетворительная: артериальное давление — 110/60 мм рт. ст., пульс — 76 ударов в минуту, удовлетворительных свойств. Границы сердца — в пределах возрастной нормы, тоны сердца отчетливые, чистые. Частота дыхательных движений в минуту — 17. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Живот доступен глубокой пальпации, болезненный в параумбиликальной зоне и левой подвздошной области. Границы печени и селезенки не увеличены, симптомов раздражения брюшины нет.

Осмотрена гинекологом: подтверждена беременность раннего срока. Осмотрена хирургом: данных за острую хирургическую патологию на момент осмотра не выявлено.

Таблица 2

Результаты лабораторного обследования пациентки Р. (3–4-й дни болезни, динамика)

Table 2

Results of laboratory examination of patient R. (3–4 days of illness, dynamics)

Показатель	Результат	
	3-й день болезни / 3-й день госпитализации	4-й день болезни / 4-й день госпитализации
Клинический анализ крови		Hb – 115 г/л, Eг – $3,8 \cdot 10^{12}$ /л, цв. пок. – 0,9, Tr – $189 \cdot 10^9$ /л, L – $6,6 \cdot 10^9$ /л, п – 7 %, с – 79 %, л – 10 %, м – 4 %
Сахар, ммоль/л	4,84	5,6
Мочевина, ммоль/л		1,5
Креатинин, ммоль/л		0,037
АЛАТ, Е/л		6,0
Копрограмма		Нейтральный жир ++, слизь ++, лейкоциты, эритроциты отсутствуют
ПЦР – ОКИ		I: <i>Shigella spp.</i> (+), <i>EIEC</i> (+); II: <i>EPEC</i> (–), <i>ETEC</i> (–), <i>EIEC</i> (–), <i>EHEC</i> (–), <i>EAgEC</i> (–)

Диагноз после осмотра в приемном отделении: «Острый гастроэнтероколит? Беременность раннего срока. Сопутствующая патология: ветряная оспа, стадия ранней реконвалесценции».

Начато проведение назначенной инфузионной дезинтоксикационной терапии в объеме 1200 мл в сутки с добавлением Церукала в терапевтической дозе, антибактериальной (Ампициллин 4 г в сутки внутримышечно) и патогенетической терапии (Панкреатин в таблетках). В соответствии с диагнозом назначено лабораторное обследование.

Пациентка переведена на отделение острых кишечных инфекций, где произведен забор фекалий на копроцитоскопическое и культуральное бактериологическое (на дизентерийную и тифопаратифозную группы) исследования, а также на исследование с помощью молекулярно-биологического (ПЦР) метода (PCR kit Amplisens All-bactoscreen-FL Lab, Interlabservice).

При осмотре на инфекционном отделении: температура тела нормальная. Отрицательная динамика клинических проявлений отсутствует.

На 2-й день болезни (2-й день пребывания в стационаре) на фоне проводимой терапии состояние по-прежнему расценивается как средней тяжести. Новых жалоб не появилось, тошнота несколько уменьшилась, рвоты не было, стула не было. Клинические показатели сердечной деятельности — удовлетворительные. Результаты лабораторного обследования приведены в табл. 1.

На 3-й день болезни (3-й день пребывания в стационаре) отмечена отрицательная динамика: возобновляются схваткообразные боли внизу живота, больше в левой подвздошной области, повторная рвота слизью, нарастает общая слабость. При объективном осмотре отмечается бледность кожи и слизистых оболочек, снижение АД до 100/60 мм рт. ст., болезненность при пальпации живота и слабopоложительный симптом Щеткина — Блюмберга. К препаратам инфузионной терапии добавляется Но-шпа,

Рибоксин и Церукал. С учетом текущей беременности для повторной консультации вызван гинеколог. По результатам осмотра гинеколога, выявлена умеренная болезненность при эндовагинальной пальпации, а также довольно интенсивная болезненность при надавливании на задний свод влагалища.

Предположительный гинекологический диагноз — «Левосторонняя трубная нарушенная беременность?». Рекомендована диагностическая пункция заднего свода влагалища с последующей лапаротомией при подтверждении диагноза внематочной беременности. Пациентка переведена в операционный блок со стабильной гемодинамикой, где по экстренным показаниям произведена пункция заднего свода влагалища с последующей диагностической лапаротомией. По результатам нижнесрединной лапаротомии в брюшной полости выявлено: со стороны маточных труб и яичников — без патологии, маточная беременность 5–6 недель, наличие около 200 мл прозрачной серозной выпотной жидкости. По результатам осмотра слепой кишки с червеобразным отростком — патологии не выявлено, подвздошной кишки — выявлена гиперемия слизистой на участке 30–40 см от илеоцекального угла. Произведен забор выпотной жидкости для культурального исследования.

Выставляется диагноз «Острый гастроэнтероколит, терминальный илеит. Осложнение: пропотной серозный перитонит. Сопутствующая патология: ветряная оспа, стадия стихания клинических проявлений. Маточная беременность 6 недель». К терапии добавлен Амоксиклав, Метрогил и Ацикловир в терапевтических дозировках.

На 4-й день болезни состояние пациентки расценивается как средней тяжести, и она переведена на отделение острых кишечных инфекций. На отделении пациентка продолжает жаловаться на тошноту, повторную рвоту, кашицеобразный стул без патологических примесей 2 раза в сутки. При

объективном осмотре фиксируются герпетические высыпания на коже в стадии отпадающих корочек, пульс 88 ударов в минуту, удовлетворительных свойств, АД 110/70 мм рт. ст., везикулярное дыхание с частотой 16 дыхательных движений в минуту, умеренные боли при пальпации живота в области послеоперационного рубца. К вечеру у пациентки отмечен подъем температуры тела до 38 °С.

Диагноз: «Острый гастроэнтероколит, тяжелая форма. Осложнение: пропотной серозный перитонит. Сопутствующая патология: ранний токсикоз беременности? Ветряная оспа в стадии ранней реконвалесценции. Беременность 6 недель». Продолжена дезинтоксикационная терапия с добавлением Церукала. Назначены Метрогил и Цефтриаксон парентерально в терапевтических дозах.

На 5-й день болезни на фоне проводимой терапии субъективно пациентка отмечает некоторое улучшение самочувствия и урежение частоты дефекаций (стул разжиженный без патологических примесей — 1 раз). Держится тошнота, дважды зафиксирована рвота. При объективном осмотре — сердечная деятельность удовлетворительная, живот несколько подвздут.

На 6–7-й дни болезни пациентка отмечает значительное улучшение самочувствия. Состояние расценивается как удовлетворительное. Стул кашицеобразный 1 раз в сутки. Результаты лабораторного обследования на 3–4-й дни болезни приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, в клиническом материале (фекалиях) больной молекулярно-биологическим методом выявлены генетические маркеры шигеллы, что позволило подтвердить острую шигеллезную дизентерию.

В связи с отказом от дальнейшего пребывания в стационаре пациентка выписана на амбулаторное наблюдение и долечивание.

Окончательный диагноз: «Острый шигеллез (ПЦР+) по типу гастроэнтероколита, терминального илеита. Тяжелое течение. Осложнение: пропотной серозный перитонит. Сопутствующая патология: ветряная оспа, стадия стихания клинических проявлений. Маточная беременность 6–7 недель».

В представленном случае в качестве преморбидных отягощающих течение острой диареи факторов, вероятно, имели определенное значение такие традиционно иммуномодулирующие состояния, как *Herpes*-вирусная инфекция и беременность. Кроме того, при подобных описанным в примере сопутствующих состояниях следует учитывать возможность изменения исходных морфофункциональных характеристик слизистой оболочки кишечника, что, в свою очередь, как известно, может оказывать существенное влияние на развитие его различных, в том числе, инфекционных заболеваний [27].

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможность тяже-

лого осложненного течения острой шигеллезной инфекции у лиц молодого возраста при наличии неблагоприятного преморбидного фона.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Keddy K. H., Sooka A., Crowther-Gibson P. et al. Systemic shigellosis in South Africa // Clin. Infect. Dis. 2012. — Vol. 54, № 10. — P. 1448–1454. Doi: 10.1093/cid/cis224.
2. Кожухова Е. А. Течение шигеллеза, осложненного развитием вторичной пневмонии, в 90-е и 2000-е годы в Санкт-Петербурге у взрослых // Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. Сер. 11: Медицина. — 2009. — Вып. 1. — С. 83–90. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/techenie-shigelleza-oslozhnennogo-razvitiem-vtorichnoy-pnevmonii-v-1990-e-i-2000-e-gody-v-sankt-peterburge-u-vzroslyh/viewer> (дата обращения: 15.02.2021).
3. Бондаренко В. М., Мавзютов А. П., Golkocheva E. Секретируемые факторы патогенности энтеробактерий // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2002. — № 1. — С. 84–90. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=1496115> (дата обращения: 15.02.2021).
4. Карцев Н. Н., Светоч Э. А., Еришова М. Г. и др. Характеристика диареогенных эшерихий, выделенных от детей в возрасте до 5 лет в г. Ярославле // Клин. лаборатор. диагностика. — 2018. — Т. 63, № 4. — С. 249–253. Doi: 10.18821/0869-2084-63-4-249-253.
5. Pasqua M., Michelacci V., Di Martino M. L. et al. The Intriguing Evolutionary Journey of Enteroinvasive E. coli (EIEC) toward Pathogenicity // Front. Microbiol. — 2017. — № 8. — P. 2390. Doi: 10.3389/fmicb.2017.02390.
6. Phalipon A., Sansonetti P. J. Shigella's ways of manipulating the host intestinal innate and adaptive immune system: a tool box for survival? // Immunol. Cell Biol. — 2007. — Vol. 85, № 2. — P. 119–129. Doi: 10.1038/sj.icb7100025.
7. Agaisse H. Molecular and Cellular Mechanisms of Shigella flexneri Dissemination // Front Cell Infect. Microbiol. — 2016. — № 6. — P. 29. Doi: 10.3389/fcimb.2016.00029.
8. Ashida H., Mimuro H., Sasakawa C. Shigella manipulates host immune responses by delivering effector proteins with specific roles // Front Immunol. — 2015. — № 6. — P. 219. Doi: 10.3389/fimmu.2015.00219. PMID: 25999954; PMCID: PMC4423471.
9. Susceptibility to infection in patients with neutropenia: the role of the innate immune system // O. W. Neth, M. Bajaj-Elliott, M. W. Turner, N. J. Klein // Br. J. of Haem.

matology. – 2005. N. J. Vol. 129, Is. 6. – P. 713–722. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05462.x.

10. Weddle E., Agaisse H. Spatial, Temporal, and Functional Assessment of LC3-Dependent Autophagy in *Shigella flexneri* Dissemination // *Infect. Immun.* – 2018. – Vol. 86, № 8. – P. e00134-18. Doi: 10.1128/IAI.00134-18.

11. The virulence domain of *Shigella* IcsA contains a subregion with specific host cell adhesion function // J. Qin, M. T. Doyle, E. N. H. Tran, R. Morona // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. e0227425. Doi: 10.1371/journal.pone.0227425.

12. Малый В. П., Волобуева О. В., Лядова Т. И. Шигеллез // *Вестн. Харьков. нац. ун-та им. В. Н. Каразина. Сер.: Медицина*. – 2008. – № 797. – С. 150–167.

13. Динамика провоспалительных цитокинов на фоне биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника / В. Э. Сагынбаева, Л. Б. Лазебник, О. В. Князев, Л. И. Ефремов // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерология*. – 2012. – № 02. – С. 76–87.

14. Назоев Б. С., Назоева М. Х., Камбачокова З. А. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях // *Инфекционные болезни*. – 2011. – № 9 (прил. 1). – С. 260.

15. Ющук Н. Д., Розенблюм А. Ю., Пархоменко Ю. Г. и др. Клинико-морфологические особенности шигеллеза Флекснера у больных с отягощенным преморбидным фоном // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2002. – № 2. – С. 77–79.

16. Campbell-Valois F. X., Pontier S. M. Implications of Spatiotemporal Regulation of *Shigella flexneri* Type Three Secretion Activity on Effector Functions: Think Globally, Act Locally // *Front Cell Infect. Microbiol.* – 2016. – № 6. – P. 28. Doi: 10.3389/fcimb.2016.00028.

17. Sur D., Bhattacharya S. K. Acute diarrhoeal diseases – an approach to management // *J. Indian. Med. Assoc.* – 2006. – Vol. 104, № 5. – P. 220–223.

18. Цинзерлинг В. А., Белинская Е. И., Свистунов В. В. Клинико-морфологические подходы к дифференциальной диагностике дифтеритических колитов // *Журнал инфектологии*. – 2015. – № 7. – С. 5–13. Doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-2-5-13.

19. Острые кишечные инфекции с летальным исходом у взрослых больных в Санкт-Петербурге: динамика этиологической структуры и характеристика течения / Е. А. Кожухова, Н. В. Андреева, Т. В. Беляева, В. Д. Иващенко // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. – 2015. – Т. XXII, № 2. – С. 28–31.

20. Current status of immune mechanisms of killing of intracellular microorganism // N. Ismail, J. P. Olano, H.-M. Feng, D. H. Walker // *FEMS Microbiology Letters*. – 2002. – Vol. 207, № 2. – P. 111–120. Doi: 10.1111/j.1574-6968.2002.tb11038.x.

21. Lamkanfi M., Dixit V. M. Modulation of Inflammasome Pathways by Bacterial and Viral Pathogens // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 187, № 2. – P. 597–602. Doi: 10.10049/jimmunol.1100229.

22. Wang H., Rogers T. J., Paton J. C. et al. Differential effects of *Escherichia coli* subtilase cytotoxin and Shiga toxin 2 on chemokine and proinflammatory cytokine expression in human macrophage, colonic epithelial, and brain microvascular endothelial cell lines // *Infect. Immun.* – 2014. – Vol. 82, № 9. – P. 3567–3579. Doi: 10.1128/IAI.02120-14.

23. Пак С. Г., Белая О. Ф., Малов В. А. и др. Опыт и перспективы изучения синдрома интоксикации в инфекционной патологии // *Журнал инфектологии*. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 9–17.

24. Jennison A. V., Verma N. K. *Shigella flexneri* infection: pathogenesis and vaccine development // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2004. – Vol. 28, № 1. – P. 43–58.

25. Яковлев А. А., Мусатов В. Б., Котлярова С. И. и др. Возможности высокотехнологичной идентификации возбудителей острых кишечных инфекций в Санкт-Петербурге // *Вестн. Санкт-Петербург. мед. академии последиplomного образования*. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 5–8.

26. Silva M. T. Classical labeling of bacterial pathogens according to their lifestyle in the host: inconsistencies and alternatives // *Front. Microbio.* – 2012. – № 3. – P. 71. Doi: 10.3389/fmicb.2012.00071.

27. Kagnoff Martin F. The intestinal epithelium is an integral component of a communications network // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, № 7. – P. 2841–2843. Doi: 10.1172/JCI75225.

REFERENCES

1. Keddy K. H., Sooka A., Crowther-Gibson P., Quan V., Meiring S., Cohen C., Nana T., Sriruttan C., Seetharam S., Hoosen A. et al. Systemic shigellosis in South Africa // *Clin Infect Dis.* 2012;54(10):1448–1454. Doi: 10.1093/cid/cis224.

2. Kozhukhova E. A. Adult shigellosis cases complicated by secondary pneumonia development in the nineties and the 2000s in Saint-Petersburg // *Vestnik of saint-Petersburg university. Medicine* (11). 2009. Is. 1:83–90. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/techenie-shigelleza-oslozhnennogo-razvitiem-vtorichnoy-pnevmonii-v-1990-e-i-2000-e-gody-v-sankt-peterburge-u-vzroslykh/viewer> (accessed: 15.02.2021).

3. Bondarenko V. M., Mavziutov A. R., Golkocheva E. Secreted pathogenicity factors of enterobacteria // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2002;(1):84–90. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=1496115> (accessed: 15.02.2021).

4. Kartsev N. N., Svetoch E. A., Ershova M. G., Abrosimova G. N., Tazina O. I., Pinchuk A. S., Fursova N. K., Shepelin A. P., Dyatlov I. A. The characteristic of diarrheagenic *Escherichia* separated from children aged under 5 years old in Yaroslavl // *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(4):249–253. (In Russ.). Doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-4-249-253.

5. Pasqua M., Michelacci V., Di Martino M. L., Tozzoli R., Grossi M., Colonna B., Morabito S. and Prosseda G. The Intriguing Evolutionary Journey of Enteroinvasive *E. coli* (EIEC) toward Pathogenicity // *Front. Microbiol.* 2017;(8):2390. Doi: 10.3389/fmicb.2017.02390.

6. Phalipon A., Sansonetti P. J. *Shigella*'s ways of manipulating the host intestinal innate and adaptive immune system: a tool box for survival? // *Immunol. Cell Biol.* 2007;85(2):119–129. Doi: 10.1038/sj.icb7100025.

7. Agaisse H. Molecular and Cellular Mechanisms of *Shigella flexneri* Dissemination // *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;(6):29. Doi: 10.3389/fcimb.2016.00029.

8. Ashida H., Mimuro H., Sasakawa C. *Shigella* manipulates host immune responses by delivering effector proteins with specific roles // *Front Immunol.* 2015;(6):219. Doi: 10.3389/fimmu.2015.00219.

9. Neth O. W., Bajaj-Elliott M., Turner M. W., Klein N. J. Susceptibility to infection in patients with neutropenia: the role of the innate immune system // *British Journal of Haematology*. 2005; (129). Is. 6:713–722. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05462.x.

10. Weddle E., Agaisse H. Spatial, Temporal, and Functional Assessment of LC3-Dependent Autophagy in *Shigella flexneri* Dissemination // *Infect Immun.* 2018;86(8):e00134–e00138.

11. Qin J., Doyle M. T., Tran E. N. H., Morona R. The virulence domain of *Shigella* IcsA contains a subregion with specific host cell adhesion function // *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0227425.

12. Malyi V. P., Volobueva O. V., Lyadova T. I. Shigellosis // Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine», 2008;(797):150 – 167.
13. Sagynbaeva V. E., Lazebnik L. B., Knyazev O. V., Ephremov L. I. Dynamics of proinflammatory cytokines in inflammatory bowel disease cases receiving biologic therapy // Experimental & clinical gastroenterology. 2012;(02):76–87.
14. Nagoev B. S., Nagoeva M. Kh., Kambachokova Z. A. On cytokines role in immune system regulation in infectious diseases // Infectious diseases. 2011;9(1):260.
15. Iushchuk N. D., Rozenblium A. I., Parkhomenko I. G., Efremova L. V., Tishkevich O. A., Karmanov M. I., Kanshina N. N., Burov V. P., Bergman G. A. Clinical and morphological aspects of shigellosis Flexneri in patients with an aggravated premorbid state // J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol. 2002;(2):77–79.
16. Campbell-Valois F. X., Pontier S. M. Implications of Spatiotemporal Regulation of Shigella flexneri Type Three Secretion Activity on Effector Functions: Think Globally, Act Locally // Front Cell Infect Microbiol. 2016;(6):28. Doi: 10.3389/fcimb.2016.00028.
17. Sur D., Bhattacharya S. K. Acute diarrhoeal diseases – an approach to management // J. Indian. Med. Assoc. 2006;104 (5):220–223.
18. Tsinslerling V. A., Belinskaya E. I., Svistunov V. V. Clinical and morphological approaches to the differential diagnosis of diphtheric colitis // Jurnal infectologii. 2015;(7):5–13. (In Russ.). Doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-2-5-13.
19. Kozhukhova E. A., Andreeva N. V., Belyaeva T. V., Ivaschenko V. D. Cases of acute diarrhea in adults with lethal outcome in Saint-Petersburg: etiology dynamics and course characteristics // The Scientific Notes of the Pavlov University. 2015;XXII(2):28–31 (In Russ.).
20. Ismail N., Olano J. P., Feng H.-M., Walker D. H. Current status of immune mechanisms of killing of intracellular microorganism // FEMS Microbiology Letters. 2002;207(2):111–120. Doi: 10.1111/j.1574-6968.2002.tb11038.x.
21. Lamkanfi M., Dixit V. M. Modulation of Inflammasome Pathways by Bacterial and Viral Pathogens // J Immunol. 2011;187(2):597–602. Doi: 10.4049/jimmunol.1100229.
22. Wang H., Rogers T. J., Paton J. C., Paton A. W. Differential effects of Escherichia coli subtilase cytotoxin and Shiga toxin 2 on chemokine and proinflammatory cytokine expression in human macrophage, colonic epithelial, and brain microvascular endothelial cell lines // Infect Immun. 2014;82(9):3567–3579. Doi: 10.1128/IAI.02120-14.
23. Pak S. G., Belaya O. F., Malov V. A., Voltchkova E. V., Erovtchenko A. A. Experience and prospects of studying of an intoxication syndrome in infectious pathology // Journal Infectology. 2009;1(1):9–17.
24. Jennison A. V., Verma N. K. Shigella flexneri infection: pathogenesis and vaccine development // FEMS Microbiology Reviews. 2004;28 (1):43–58.
25. Yakovlev A. A., Musatov V. B., Kotlyarova S. I., Nevzerov V. A., Kingo Z. N., Fedunyak I. P., Lukashevich E. N. Features high-tech identification of pathogens acute intestinal infections at St. Petersburg // Bulletin of Saint-Petersburg medical Academy for postgraduate education. 2010;(3):5–8. (In Russ.).
26. Silva M. T. Classical labeling of bacterial pathogens according to their lifestyle in the host: inconsistencies and alternatives // Front. Microbio. 2012;(3):71. Doi: 10.3389/fmicb.2012.00071.
27. Kagnoff Martin F. The intestinal epithelium is an integral component of a communications network // J Clin Invest. 2014;124(7):2841–2843. Doi: 10.1172/JCI75225.

Информация об авторах

Кожухова Елена Алексеевна, старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9685-9447; **Кожевникова Ирина Леонидовна**, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9693-2499; **Николаенко Светлана Леонидовна**, старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5184-3775; **Ивашенко Вера Дмитриевна**, старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7808-7239.

Information about authors

Kozhukhova Elena A., Senior Research Fellow at the Laboratory of Chronic Viral Infections of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9685-9447; **Kozhevnikova Irina L.**, Assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9693-2499; **Nikolaenko Svetlana L.**, Senior Research Fellow, Laboratory of Chronic Viral Infections of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5184-3775; **Ivaschenko Vera D.**, Senior Research Fellow at the Laboratory of Chronic Viral Infections of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7808-7239.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

III. Оформление рукописи

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно приводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150–200 слов (250–750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующим впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

— тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

— статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

— диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Примеры оформления

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23, № 1. — С. 54–58.

• **References** (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем — инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, при-
слагаемая в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисуночные подписи необходимо переводить на английский.*

• **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуючную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (*пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович*).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор — академик РАН, профессор С. Ф. Багненко
Зам. главного редактора — профессор Э. Э. Звартау
Зам. главного редактора — академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

PEER REVIEW PROCESS

- Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

- All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

- One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

- Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

- In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

- The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25 — 32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

III. Manuscript preparation

1. Manuscript. Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx, *.rtf).

2. The length of the full text of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. Manuscript formatting. The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and bold formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. The file with the text of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

- **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be standed before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

- **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

- **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

- **Article title.**

- **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

- **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

- **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

- **Affiliation in English.** You should use the OFFICIAL ENGLISH NAME of an INSTITUTION. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

- **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine — Medical Subject Headings (MeSH).

- **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

- **Acknowledgements in Russian:** this section should contain full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

- **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

- **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

– theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

– statistic digests (indicated in pageby page footnotes);
– dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usabaliev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // The Scientific Notes of Pavlov University. – 2016. – T. 23, № 1. – P. 54–58.

• **References** (in English).

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources – in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usabaliev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be convenient

and understandable for reading. The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeated the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated in English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in *.jpg, *.bmp or *.gif (*.doc and *.docx – if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponded the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief — *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

Deputy Editors — *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editors — *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц — 29248.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-70-07

Факс: (812) 338-66-77

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*
Корректор *В. А. Черникова*

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.
Подписано в печать 25.10.2021 г. Формат бумаги 60×90¹/₈.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 9,5. Тираж 1000 экз. № 168/21.
РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

© УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2021