



Н. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Учёные записки Сankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXVIII · № 3 · 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 · № 3 · 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 –
Звартая 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

Полушкин 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 – Хрусталев 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

Лиознов 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

Незнанов 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. Константина», 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

Тотолян Арг 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 склеросомаллергологии 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)
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. Яцкий – 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. Bezhener – 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. I. 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)

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. Scromets – academician RAS (Saint Petersburg)

M. M. Soloujou – 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

Оригинальные работы

Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Трепитаки Л. К., Лесовая Н. С., Власов С. Г., Луганская Р. Г., Босенко Е. С.

УРОВЕНЬ НЕЙРОТРОФИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У МЫШЕЙ С НОКАУТОМ ГЕНА УРОКИНАЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЕ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ	9
---	---

Вишняков Н. И., Константинова П. И., Кочорова Л. В., Клюковкин К. С., Козырев А. А.

АНАЛИЗ ИНФОРМИРОВАННОСТИ ГРАЖДАН В ВОПРОСАХ ПОСМЕРТНОГО ДОНОРСТВА РОГОВИЦЫ	17
--	----

Скворцова Р. Д., Павлова В. А., Анисимова К. А., Попова К. А., Обухова А. А., Казаченко А. А., Рабик Ю. Д., Баландов С. Г., Василевский Д. И., Куликов А. Н.

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ	22
---	----

Никитина Т. О., Корольков А. Ю., Смирнов А. А., Попов Д. Н., Саадулаева М. М., Багненко С. Ф.

ОДНОЭТАПНЫЙ И ДВУХЭТАПНЫЙ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО БИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА: ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	30
--	----

Рыбакова М. Г., Фионик А. М., Данилова Д. М., Мюрзеп А. Э., Сычева А. М., Царегородцева А. Д.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ПО МАТЕРИАЛАМ АУТОПСИЙ 2020 г.	39
--	----

В помощь практическому врачу

Коренко А. Н., Амелин А. В., Тимофеева А. А.

ГЕМИМАСТИКАТОРНЫЙ СПАЗМ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОТУЛИНИЧЕСКОГО НЕЙРОПРОТЕИНА ТИПА А	47
---	----

Правила для авторов	52
---------------------------	----

CONTENTS

Original papers

Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Bandovkina V. A., Surikova E. I., Neskubina I. V., Cheryarina N. D., Trepitaki L. K., Lesovaya N. S., Vlasov S. G., Luganskaya R. G., Bosenko E. S.

THE LEVEL OF NEUROTROPHINS IN THE BRAIN OF MICE WITH UROKINASE GENE KNOCKOUT IN EXPERIMENTAL MELANOMA AND COMORBID PATHOLOGY	9
--	---

Vishnyakov N. I., Konstantinova P. I., Kochorova L. V., Klyukovkin K. S., Kozyrev A. A.

ANALYSIS OF CITIZENS' AWARENESS IN THE ISSUES OF POSTHUMOUS CORNEAL DONATION	17
---	----

Skvortsova R. D., Pavlova V. A., Anisimova K. A., Popova K. A., Obukhova A. A., Kazachenko A. A., Rabik Yu. D., Balandov S. G., Vasilevsky D. I., Kulikov A. N.

OBSTRUCTIVE APNEA SYNDROME AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN OBESE PATIENTS	22
---	----

Nikitina T. O., Korolkov A. U., Smirnov A. A., Popov D. N., Saadylaeva M. M., Bagnenko S. F.

SINGLE-STAGE AND TWO-STAGE APPROACHES IN THE MANAGEMENT OF ACUTE BILIARY PANCREATITIS: INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS	30
---	----

Rybakova M. G., Fionik A. M., Danilova D. M., Myurzep A. E., Sycheva A. M., Tsaregorodtseva A. D.

PATHOLOGICAL ANATOMY OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 ACCORDING TO AUTOPSY MATERIALS 2020	39
---	----

Practical guidelines

Korenko A. N., Amelin A. V., Timofeeva A. A.

HEMIMASTICATORY SPASM. OWN EXPERIENCE OF USING BOTULINUM NEUROPROTEIN TYPE A	47
---	----

Regulations for authors	52
-------------------------------	----



Оригинальные работы / Original papers

© ① СС Коллектив авторов, 2021
УДК 616-006.81 + 616.1/.9 :577.25]-092.4
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-9-16

**Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева*, В. А. Бандовкина, Е. И. Сурикова,
И. В. Нескубина, Н. Д. Черярина, Л. К. Трепитаки, Н. С. Лесовая, С. Г. Власов,
Р. Г. Луганская, Е. С. Босенко**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

УРОВЕНЬ НЕЙРОТРОФИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У МЫШЕЙ С НОКАУТОМ ГЕНА УРОКИНАЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕЛНОМЕ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Поступила в редакцию 16.09.2021 г.; принята к печати 06.12.2021 г.

Резюме

Цель — изучить уровень нейротрофинов в головном мозге мышей с нокаутом гена урокиназы (*uPA*), носителей меланомы B16/F10, растущей на фоне коморбидной патологии — хронической нейрогенной боли (ХНБ).

Методы и материалы. Работа выполнена на самках мышей линий C57BL/6 (n = 40) и C57BL/6-Plautml.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu (n = 28). В основных группах моделировали ХНБ двусторонней перевязкой седалищных нервов и через 2 недели под кожу спины перевивали меланому B16/F10. Группы сравнения — ложнооперированные животные с перевивкой меланомы. Контрольные группы — ложнооперированные животные и животные с ХНБ. На 21-е сутки опухолевого роста мышей декапитировали и в головном мозге методом иммуноферментного анализа определяли содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF); фактора роста нервов (NGF), нейротрофина-3 (NT3) и -4 (NT4).

Результаты. У мышей с нокаутом по *uPA* было больше NT3 (в 1,3 раза (p = 0,0146)), NT4 (в 2,6 раза) и NGF-β (в 1,9 раза (p = 0,0021)) и меньше BDNF (в 1,7 раза (p = 0,0203)). Неспецифическим ответом головного мозга самок мышей на ХНБ и неопластический рост являлась церебральная редукция NGF-β, выраженность которой увеличивалась при сочетании патологических факторов. Большая стимуляция подкожного роста меланомы у самок мышей с нокаутом *uPA* под влиянием ХНБ сочеталась с двухкратным уменьшением содержания NT3 и BDNF в мозге на фоне в 2,2 раза большего, чем у самок без нокаута, церебрального уровня NGF-β.

Заключение. У самок мышей с нокаутом гена *uPA*, в отличие от мышей без нокаута, выявлены фоновые отличия и иная динамика уровней нейротрофинов в головном мозге при росте меланомы в самостоятельном варианте и на фоне коморбидной патологии — ХНБ.

Ключевые слова: нейротрофины, головной мозг, мыши, нокаут гена урокиназы, хроническая нейрогенная боль, меланома B16/F10

Для цитирования: Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Трепитаки Л. К., Лесовая Н. С., Власов С. Г., Луганская Р. Г., Босенко Е. С. Уровень нейротрофинов в головном мозге у мышей с нокаутом гена урокиназы при экспериментальной меланоме и коморбидной патологии. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(3):9 – 16. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-9-16.

***Автор для связи:** Ирина Викторовна Каплиева, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. E-mail: kaplirina@yandex.ru.

**Elena M. Frantsiyants, Irina V. Kaplieva*, Valerija A. Bandovkina, Ekaterina I. Surikova,
Irina V. Neskubina, Natalia D. Cheryarina, Lidija K. Trepitaki, Natalia S. Lesovaya,
Stanislav G. Vlasov, Roza G. Luganskaya, Ekaterina S. Bosenko**

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

THE LEVEL OF NEUROTROPHINS IN THE BRAIN OF MICE WITH UROKINASE GENE KNOCKOUT IN EXPERIMENTAL MELANOMA AND COMORBID PATHOLOGY

Received 16.09.2021; accepted 06.12.2021

Summary

The objective was to evaluate the levels of neurotrophins in the brain of mice with urokinase (*uPA*) gene knockout, carriers of B16/F10 melanoma developing in presence of comorbid pathology — chronic neurogenic pain (CNP).

Methods and materials. The study included female mice of two strains: C57BL/6 (n = 40) and C57BL/6-PlautMI. IBug-This-Plau6FDhu/GFDhu (n = 28). In the main groups, CNP was created by the bilateral sciatic nerve ligation, with B16/F10 melanoma transplanted under the skin of the back 2 weeks after. The comparison groups included sham operated animals with melanoma transplantation, the control groups – sham operated animals and animals with CNP. Mice were decapitated on day 21 of the tumor growth, and the brain levels of brain neurotrophic factor (BDNF); nerve growth factor (NGF), neurotrophins 3 (NT3) and 4 (NT4) were studied by ELISA.

Results. The brain of mice with uPA gene knockout demonstrated higher levels of NT3 (by 1.3 times (p = 0.0146)), NT4 (by 2.6 times) and NGF- β (by 1.9 times (p = 0.0021)) and lower BDNF (by 1.7 times (p = 0.0203)), compared to mice without knockout. Cerebral reduction of NGF- β was a nonspecific brain response to CNP and neoplastic growth in female mice, enhanced in the combination of the pathological factors. Greater stimulation of subcutaneous melanoma growth in female mice with uPA knockout under the influence of CNP combined with a 2-fold decrease in levels of NT3 and BDNF in the brain, along with 2.2 times higher cerebral levels of NGF- β , compared to female mice without knockout.

Conclusions. In female mice with uPA gene knockout compared to mice without knockout, we revealed background differences and other dynamics of neurotrophin levels in the brain at melanoma growth both alone and in combination with comorbid pathology – CNP.

Keywords: neurotrophins, brain, mice, urokinase gene knockout, chronic neurogenic pain, B16/F10 melanoma

For citation: Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Bandovkina V. A., Surikova E. I., Neskubina I. V., Cheryarina N. D., Trepitaki L. K., Lesovaya N. S., Vlasov S. G., Luganskaya R. G., Bosenko E. S. The level of neurotrophins in the brain of mice with urokinase gene knockout in experimental melanoma and comorbid pathology. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(3):9 – 16. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-9-16.

* **Corresponding author:** Irina V. Kaplieva, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14 liniya str., Rostov-on-Don, 344037, Russia. E-mail: kaplirina@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Классический каскад реакций в фибринолитической системе, происходящий на клеточной поверхности «урокиназа (uPA) – ее рецептор (uPAR) – плазминоген, приводящий к протеолизу внеклеточного матрикса», является одним из важнейших механизмов миграции эндотелиальных клеток и инвазии опухолевых клеток [1]. F. Margheri et al. (2014) [2] продемонстрировали участие uPAR в амебоидной инвазии раковых клеток. Установлено, что некоторые аспекты метаболизма неоплазм могут регулироваться через uPAR. Известен факт регуляции им гликолитического фенотипа клеток меланомы путем образования комплекса « α 5 β 1 – интегрин – uPAR – EGFR» [3], при этом генетически идентичные первичная и метастатическая меланома экспрессируют разные уровни uPAR [1].

Нейротрофины представляют собой небольшое ортологическое семейство факторов роста, состоящее у млекопитающих из фактора роста нервов (NGF), нейротрофического фактора мозга (BDNF), нейротрофина-3 (NT3) и нейротрофина-4 (NT4). Нейротрофины обладают удивительно широким диапазоном критически важных функций в различных тканях организма [4]. В центральной нервной системе нейротрофины являются медиаторами выживания и регенерации нейронов. Первоначально они синтезируются в виде белков-предшественников, известных как про-нейротрофины [5]. Про-нейротрофины могут затем расщепляться внутриклеточно фурином или проконвертазами или внеклеточно металлопротеиназами и плазмином с образованием стабильных зрелых нейротрофинов. В то время как зрелые нейротрофины, селективно связываясь с соответствующей тирозинкиназой, оказывают нейротрофические эффекты; про-нейротрофины, напротив, оказывают про-апоптотическое действие через p75NTR/sortilin-рецептор. Это открытие застави-

ло научный мир пересмотреть свое отношение к пассивной функции этих про-доменов и привело к новому пониманию сложности передачи сигналов посредством нейротрофинов [6].

Нейротрофины играют ключевую роль не только в нейрональных, но и в других тканях организма. Доказано их участие в патогенезе рака. Так, определено, что чрезмерная экспрессия нейротрофинов в злокачественных опухолях предсказывает низкую выживаемость у пациентов с раком молочной железы, яичников, мочевого пузыря и нейробластомой; BDNF участвует в аутоинной регуляции пролиферации немелкоклеточного рака легкого; уровень экспрессии NGF и его рецептора коррелирует с пролиферацией, дифференцировкой и миграцией опухолевых клеток при раке пищевода и толстой кишки; нейротрофины и их рецепторы способствуют гематогенному распространению клеток меланомы, острого лейкоза и рака поджелудочной железы, регулируя этот процесс как паракринным, так и аутоинным способом [7, 8].

Боль является частым спутником онкологических больных и может возникать на этапах развития злокачественного процесса и при проведении антибластомной терапии, а также предшествовать онкологическому заболеванию. В норме ноцицепция обеспечивает обратную связь, позволяющую центральной нервной системе выявлять и избегать вредных и потенциально вредных стимулов и в активной, и в пассивной обстановке, однако в условиях онкологической патологии формирование болевого синдрома вносит дополнительный повреждающий фактор, усугубляющий течение основного заболевания. Хроническая нейрогенная боль (ХНБ) возникает в результате заболеваний или повреждений, опосредованных сенсорными нервами, но затрагивает всю нервную систему, включая ганглии дорсального корешка, спинной и головной мозг [9]. В доклинических условиях

большинство исследований влияния ХНБ проводится на грызунах и включает в себя прямое повреждение нерва, чаще – седалищного [10]. Несмотря на то, что практически любые модели на животных (модели нейрогенной боли, экспериментальные опухолевые модели) имеют свои ограничения, они позволяют изучать изменения на всех уровнях регуляции организма и лучше понять механизмы развития патологических состояний [9, 11 – 13]. Известно, что нейротрофические факторы церебральной локализации и фибринолитическая система участвуют в патогенезе ХНБ [14, 15]. Однако до сих пор отсутствует информация о взаимосвязи нейротрофинов головного мозга и системы *uPA* как в здоровом организме, так и в условиях множественной патологии.

Целью исследования явилось изучение уровня нейротрофинов в головном мозге мышей с нокаутом гена *uPA*, носителей меланомы B16/F10, распущей на фоне хронической нейрогенной боли.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Работа выполнена на самках мышей двух линий, так как именно у самок мышей с нокаутом *uPA* были выявлены наиболее выраженные отличия в течении меланомы, как в самостоятельном варианте, так и на фоне ХНБ [16]. Мыши линии C57BL/6 ($n=40$) получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий „Андреевка“» ФМБА; мыши линии C57BL/6-PlautmI.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu (C57BL/6-Plau) ($n=28$) с целевой мутацией, приводящей к синтезу белка, не способного связываться с *uPAR*, получены из питомника лабораторных животных «Пущино» (Филиал Института биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова). Возраст животных – 8 недель, начальная масса – 21 – 22 г. Мышей содержали при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище.

Животные каждой линии были распределены методом случайной выборки на группы: контрольная группа 1 – ложнооперированные мыши, контрольная группа 2 – мыши с воспроизведением модели ХНБ, группа сравнения – ложнооперированные мыши, которым через 2 недели после операции перевивали меланому, и основная группа – мыши, которым через 2 недели после воспроизведения модели ХНБ перевивали меланому.

Алгоритм выполнения оперативных пособий. Предварительно всех животных вводили в ксила-золетиловый наркоз: сначала – Ксилазин (0,05 мл/кг массы тела), затем, через 10 мин, – Золетил 50 (1 мг/10 г массы тела), способ введения – внутримышечный.

После наступления медикаментозного сна животным контрольной группы 1 и группы сравнения выполняли ложную операцию: в стерильных условиях разрезали кожу в месте проекции седалищного нерва и сразу ее ушивали; манипуляцию

повторяли с другой стороны. Животным контрольной группы 2 и основной группы воспроизводили модель ХНБ: в стерильных условиях выделяли седалищные нервы с двух сторон, накладывали на них лигатуры, ушивали раны [14].

Перевивка злокачественной опухоли. В работе использовали клеточную линию мышиной меланомы B16/F10, полученную из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Перевивка меланомы состояла в подкожном введении под угол правой лопатки 0,5 мл взвеси опухолевых клеток в физиологическом растворе в разведении 1:10. При стандартной подкожной перевивке опухоль появляется в 100 % случаев, растет и метастазирует, чаще – в легкие. Материал для перевивки меланомы B16/F10 получали от мышей-доноров на 12 – 16-е сутки развития опухоли.

Животных декапитировали на 21-е сутки со дня перевивки опухоли, так как ранее нами было показано, что после этого срока погибает большинство экспериментальных животных с меланомой [16]. Головной мозг выделяли на льду, отмывали от крови и готовили 10 %-е гомогенаты вещества мозга, используя 0,1М калий-фосфатный буфер с pH 7,4, содержащий 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем ИФА-методом определяли BDNF – *R&D System* (USA&Canada), β -NGF, NT-3 и NT-4 – *RayBiotech* (USA).

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе «Statistica 10.0». Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро – Уилка). Большая часть выборок соответствовала нормальному распределению, но при этом в части из них не соблюдалось равенство дисперсий (критерий Левена), в части выборок распределение отличалось от нормального. Для единобразия данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me; Q1; Q3). В случае множественных сравнений значимость различий между выборками мы оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, а затем использовали метод Холма для коррекции значения *p*. Вне множественных сравнений использовали критерий Манна – Уитни или *t*-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, представляло интерес сравнить содержание нейротрофинов в мозге мышей двух линий. Найдено, что содержание NT3, NT4 и NGF- β у ложнооперированных самок линии C57BL/6-Plau было в 1,3, в 2,6 и в 1,9 раза выше, чем у животных линии C57BL/6, тогда как уровень BDNF, напротив, был в 1,7 раза ниже (таблица).

При коморбидной патологии изменялось содержание некоторых нейротрофинов в головном мозге животных. Так, под влиянием ХНБ содержание NT3 и NT4 в мозге самок линии C57BL/6 увеличивалось в 2,0 и 1,6 раза соответственно, в то время как у са-

мок с нокаутом по *uPA* уровни NT3 и NT4 не имели статистически значимых отличий от показателей у соответствующих ложнооперированных животных. У всех мышей на фоне ХНБ уменьшался церебральный уровень NGF- β : у самок линии C57BL/6 – в 1,4 раза, у самок линии C57BL/6-Plau – в 1,7 раза ($p = 0,0556$). ХНБ увеличивала количество BDNF в головном мозге только у самок линии C57BL/6-Plau в 1,3 раза, тогда как у самок без нокаута уровень BDNF в мозге не отличался от показателей у ложнооперированных животных (таблица).

Далее мы изучили содержание нейротрофинов в головном мозге мышей обеих линий с традиционной перевивкой меланомы в самостоятельном варианте и на фоне ХНБ.

При исследовании содержания нейротрофинов в головном мозге у самок двух линий со злокачественным процессом были найдены определенные отличия. Так, в мозге мышей линии C57BL/6 – носителей меланомы уровни NT3 и NT4 не изменились, вместе с тем содержание BDNF и NGF- β уменьшалось, соответственно, в 4,0 и 1,4 раза относительно показателей у ложнооперированных животных соответствующей линии. В мозге мышей линии C57BL/6-Plau – носителей меланомы уровень NT3 увеличивался в 1,4 раза, NT4 оставался без изменений, а BDNF и NGF- β снижались в среднем в 1,5 раза относительно показателей у ложнооперированных животных соответствующей линии. В целом в головном мозге самок линии C57BL/6-Plau на 21-е сутки опухолевого роста регистрировался больший уровень всех исследуемых нейротрофинов по сравнению с их количеством у мышей линии C57BL/6: NT3 – в 1,5 раза, NT4 – в 2,2 раза, BDNF – в 1,5 раза и NGF- β – в 1,8 раза (таблица).

При росте меланомы на фоне ХНБ у мышей линии C57BL/6 в ткани мозга найдено снижение уровня NT3 – в 1,4 раза, BDNF – в 3,4 раза и NGF- β – в 2,0 раза ($p = 0,0618$) относительно показателей животных с ХНБ соответствующей линии. Не обнаружено изменение содержания NT4. Развитие злокачественного процесса на фоне ХНБ сопровождалось более выраженным (в 2,0 раза, $p = 0,0612$), чем у самок с меланомой B16/F10, растущей без боли, уменьшением церебральной концентрации NGF- β . В ткани головного мозга мышей линии C57BL/6-Plau, у которых рост меланомы сочетался с ХНБ, выявлено снижение уровня BDNF в 3,9 раза и NGF- β в 1,5 раза относительно показателей животных с ХНБ соответствующей линии, а также уменьшение содержания NT3 в 2,0 раза, BDNF – в 2,2 раза и NGF- β в 1,6 раза относительно показателей у самок линии C57BL/6-Plau – носителей меланомы без боли. Следовательно, у мышей линии C57BL/6-Plau развитие меланомы в сочетании с ХНБ протекало на фоне меньших церебральных концентраций NT3 (в 1,6 раза) и BDNF (в 1,5 раза) и больших церебральных уровней NT4 (в 1,7 раза) и NGF- β (в 2,2 раза) по сравнению с соответствующими пока-

зателями у самок мышей линии C57BL/6 с аналогичным сочетанием патологических факторов – боли и опухолевой нагрузки (таблица).

В настоящем исследовании обнаружено, что генетически измененный фибринолитический статус сочетается с определенным церебральным уровнем нейротрофинов у самок мышей с нокаутом гена *uPA*: в их головном мозге содержится больше NT3, NT4 и NGF- β и меньше BDNF, чем у самок без нокаута *uPA*.

Известно, что мыши, лишенные BDNF, редко достигают зрелого возраста, а если достигают, то имеют несколько сенсорных нарушений. Многие патологии головного мозга сопровождаются снижением уровня BDNF как в мозге, так и в крови [17]. К сожалению, до сих пор не ясно, отражает ли концентрация BDNF в крови уровень BDNF в мозге [18].

R. Levi-Montalcini [19] впервые обнаружил NGF, продемонстрировав его способность регулировать выживание и созревание развивающихся нейронов. С тех пор NGF стал одним из наиболее охарактеризованных членов семейства нейротрофинов. Установлено, что он способствует прорастанию аксонов, дендритов и росту клеточного тела многих популяций нейронов и глиальных клеток [5]. Была найдена связь NGF с иммуногемопоэтическими клетками. В частности, недавно стало известно, что NGF способствует выживанию тучных клеток, причем тучные клетки могут синтезировать и высвобождать NGF [20].

NT3 – еще один член нейротрофического семейства, имеет 55 %-ю гомологию аминокислот с BDNF и NGF. В отличие от других членов семейства нейротрофинов, экспрессия NT3 в центральной нервной системе достигает пика в период развития плода, в течение которого NT3 играет важную роль в выживании и дифференцировке нейронов [5].

NT4, так же как и BDNF, связывается с рецепторами тирозинкиназ, но вызывает отличные от него эффекты. В то время как BDNF является основным регулятором синаптической пластичности и когнитивных функций более высокого порядка, начиная от обучения и памяти до психических расстройств, роль NT4 в синаптической передаче менее выражена, однако NT4 более мощно поддерживает выживание сенсорных нейронов [21].

Несмотря на некоторую функциональную специфичность тех или иных нейротрофинов, их конечным эффектом в центральной нервной системе является нейрогенез, способствующий росту и дифференцировке новых нейронов и синапсов, поддерживающий аксоны и рост дендритов, развитие синаптической пластичности и сохранение существующих нейронов [22, 23].

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что выявленные в нашей работе количественные особенности содержания церебральных нейротрофинов у самок линии C57BL/6-Plau предрасполагают мышей с нокаутом по *uPA* к принци-

Содержание нейротрофинов в головном мозге самок мышей разных линий при различных вариантах роста меланомы B16/F10

The content of neurotrophins in the brain of female mice of different strains with different variants of the growth of melanoma B16/F10

Группа	NT3, пг/г тк	NT4, пг/г тк	BDNF, пг/г тк	NGF- β , пг/г тк
<i>Мыши линии C57BL/6</i>				
Ложнооперированные (контроль 1), n = 10	79,1; 70,4; 86,2	7,7; 6,3; 8,6	10361,6; 9321,1; 11089,1	1439,4; 1042,9; 1975,6
ХНБ (контроль 2), n = 10	144,2; 111,1; 197,6 $p_1 = 0,0129^*$	11,2; 10,3; 15,4 $p_1 = 0,0191^{M-W}$	10694,6; 8085,9; 11624,1	941,2; 718,4; 1294,6 $p_1 = 0,0418^*$
Меланома B16/F10, n = 10	85,1; 71,2; 124,9	6,8; 5,9; 13,4	2429,7; 1902,2; 2788,9, $p_1 = 0,0003^{M-W}$	1026,4; 829,4; 1310,6, $p_1 = 0,0376^*$
Меланома B16/F10 + ХНБ, n = 10	107,1; 100,4; 120,4, $p_1 = 0,0274^*$, $p_3 = 0,0224^*$	11,4; 8,3; 12,4	3199,8; 2173,2; 3459,2, $p_1 = 0,0007^*$, $p_3 = 0,0012^*$	472,6; 397,4; 707,9, $p_1 = 0,0155^*$, $p_3 = 0,0618^*$, $p_4 = 0,0612^*$
<i>Мыши линии C57BL/6-Plautm1.IBug-This Plau6Fdhu/GFDhu</i>				
Ложнооперированные (контроль 1), n = 7	95,9; 87,3; 123,1, $p_1 = 0,0146^{St}$	20,5; 13,5; 25,2, $p_1 = 0,0004^{M-W}$	5543,2; 3795,1; 7086,4, $p_1 = 0,0203^{M-W}$	2613,5; 2273,4; 3136,7, $p_1 = 0,0021^{M-W}$
ХНБ (контроль 2), n = 7	77,5; 71,6; 102,6	16,8; 14,3; 18,4	7169,0; 5945,2; 8937,2, $p_2 = 0,0439^*$	1674,5; 1538,2; 1943,7, $p_2 = 0,0556^*$
Меланома B16/F10, n = 7	N 149,2; 125,9; 162,9, $p_2 = 0,0161^*$, $p_4 = 0,0256^*$	N 18,4; 15,4; 24,4, $p_4 = 0,0013^{M-W}$	N 3883,2; 3137,8; 4037,1, $p_2 = 0,0371^*$, $p_4 = 0,0426^*$	N 1945,4; 1397,9; 2115,4, $p_2 = 0,0381^*$, $p_4 = 0,0262^*$
Меланома B16/F10 + ХНБ, n = 7	64,6; 52,6; 88,7, $p_5 = 0,0022^*$, $p_6 = 0,0083^*$	19,8; 14,6; 20,7, $p_6 = 0,0172^{M-W}$	1739,5; 1346,2; 2146,2, $p_2 = 0,0028^*$, $p_3 = 0,0015^*$, $p_5 = 0,0204^*$, $p_6 = 0,0524^*$	1019,6; 919,6; 1338,0, $p_2 = 0,0065^*$, $p_3 = 0,0388^*$, $p_5 = 0,0420^*$, $p_6 = 0,0372^*$

Приимчание: статистически значимые отличия p_1 – по сравнению с показателями ложнооперированных животных линии C57BL/6; p_2 – по сравнению с показателями ложнооперированных животных линии C57BL/6-Plau; p_3 – по сравнению с показателями животных с ХНБ соответствующей линии; p_4 – по сравнению с показателями животных линии C57BL/6 – носителей меланомы B16/F10; p_5 – по сравнению с показателями животных линии C57BL/6-Plau – носителей меланомы B16/F10; p_6 – по сравнению с показателями животных линии C57BL/6 – носителей меланомы B16/F10 с ХНБ; * – откорректированные значения р в связи с множественностью сравнений, в остальных случаях значение р получены с помощью двухвыборочных тестов – t-критерия Стьюдента (St) или критерия Манна – Уитни (^{M-W}).

пиально отличающимся ответам головного мозга на различные патологические стимулы, чем у мышей с полноценным *uPA*.

Действительно, мы установили, что уровень нейротрофинов головного мозга у мышей, формирующийся под влиянием ХНБ, зависит от статуса их гена *uPA*: у самок линии C57BL/6 увеличивается содержание NT3 и NT4, а у самок с нокаутом по *uPA* возрастает количество BDNF. Однако был выявлен и общий признак – в обоих случаях уменьшается церебральная концентрация NGF- β .

Рядом авторов [24, 25] было установлено, что боль активирует BDNF в жидкостях организма, коре головного мозга и спинном мозге. В нашей работе выявлено, что в головном мозге самок мышей без нокаута *uPA* в состоянии ХНБ уровень BDNF не отличался от значений в группе ложнооперированных животных. Однако у самок линии C57BL/6-Plau

(с нокаутом *uPA*), имевших более низкий исходный уровень BDNF, он существенно увеличивался под влиянием ХНБ. BDNF широко экспрессируется в головном мозге, где выполняет множество функций: участвует в пластичности, выживании нейронов, образовании новых синапсов, ветвлении дендритов и модуляции возбуждающих и ингибирующих профилей нейротрансмиттеров [25].

Нами определено, что более высокий церебральный уровень исследуемых нейротрофических факторов у самок с нокаутом по *uPA* сочетается с торможением у них неопластического роста меланомы [16]. Механизм этого эффекта, возможно, связан со способностью нейротрофинов (BDNF) участвовать в модуляции возбуждающего и тормозного профилей нейротрансмиттеров [26]. С другой стороны, важную роль в процессе торможения роста опухоли мог играть NT3, количество

которого в мозге у мышей линии C57BL/6-Plau увеличивается, а у мышей без нокаута не изменяется. Известно, что NT3, высвобождаемый эндотелиальными клетками головного мозга и капиллярами хориоидального сплетения, способствует покоя других нейротрофинов [22]. При этом уменьшение церебральных уровней BDNF и NGF- β на фоне неизменного содержания NT4, по всей видимости, является патогенетически значимой спецификой злокачественного роста меланомы, не зависящей от состояния системы *uPA* мышей.

Ранее нами было показано, что, несмотря на одинаковую продолжительность жизни мышей обеих линий на фоне роста меланомы, скорость роста опухоли была различна. Регистрировалось торможение роста подкожного узла меланомы B16/F10 у самок C57BL/6-Plau, у которых объем опухоли на 21-е сутки после перевивки (срок, когда изучали уровень нейротрофинов в головном мозге) составлял $(0,04 \pm 0,01)$ против $(2,75 \pm 0,73)$ см³ у самок линии C57BL/6 [16].

ХНБ стимулировала рост первичных опухолей у самок мышей — носителей меланомы и уменьшала продолжительность их жизни. При этом продолжительность жизни мышей разных линий уменьшалась практически одинаково: у мышей линии C57BL/6 — с $(30,25 \pm 1,67)$ до $(19,17 \pm 1,35)$ дня, у мышей линии C57BL/6-Plau — с $(34,67 \pm 0,67)$ до $(21,33 \pm 2,19)$ дня, тогда как стимуляция опухолевого роста была более выраженной у самок линии C57BL/6-Plau: объем первичной опухоли на 21-е сутки после перевивки составил $(5,76 \pm 0,98)$ против $(2,50 \pm 0,49)$ см³ у самок линии C57BL/6 [16].

Сопоставив особенности роста перевивной меланомы и содержание нейротрофинов в головном мозге мышей разных линий, мы пришли к выводу, что патогномоничным, не зависящим от фибринолитического статуса животного, фактором стимуляции неоплазмы под действием боли может являться церебральная редукция NGF- β , при этом уровень этого нейротрофина становится меньше не только по сравнению с соответствующим показателем у ложнооперированных животных, но и по сравнению с соответствующим показателем у мышей, находящихся под влиянием какого-то одного патологического фактора — или ХНБ, или опухолевой нагрузки. Большая стимуляция опухолевого роста у самок с нокаутом по *uPA* сочетается с редукцией NT3 и BDNF на фоне большей, по сравнению с мышами без нокаута *uPA*, церебральной концентрации NGF- β .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самки мышей с нокаутом гена *uPA* имеют специфический нейротрофический статус головного мозга, характеризующийся более низким содержанием BDNF на фоне больших уровней других нейротрофинов. Неспецифическим ответом головного мозга самок мышей на ХНБ и рост мela-

номы, возможно, является церебральная редукция NGF- β , выраженность которой увеличивается при сочетании патологических факторов. Большая стимуляция подкожного роста меланомы у самок мышей линии C57BL/6-Plau под влиянием ХНБ сочетается с уменьшением церебрального содержания NT3 и BDNF на фоне большего, чем у обычных мышей, уровня NGF- β . Таким образом, у самок мышей с нокаутом гена урокиназы, в отличие от мышей с полноценным геном *uPA*, выявлены фоновые отличия и иная динамика уровней нейротрофинов в головном мозге при росте меланомы под кожей в самостоятельном варианте и на фоне коморбидной патологии — хронической нейрогенной боли.

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. Работу с животными осуществляли в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/EEC) и приказом Минздрава России № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования одобрен Этическим комитетом по работе с животными ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, протокол № 2 от 29.05.2018 г.

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. The work with animals was carried out in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Animals Used for Experiments» (Directive 86/609/EEC) and the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 267 of 19.06.2003 «On approval of the rules of laboratory practice». The protocol of the study was approved by the Animal Ethics Committees of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre for Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Protocol № 2 of 29.05.2018.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biagioli A., Laurenzana A., Chillà A. et al. *uPAR Knockout Results in a Deep Glycolytic and OXPHOS Reprogramming in Melanoma and Colon Carcinoma Cell Lines* // Cells. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 308. Doi: 10.3390/cells9020308.
2. Margheri F., Luciani C., Taddei M. L. et al. The receptor for urokinase-plasminogen activator (*uPAR*) controls plasticity of cancer cell movement in mesenchymal and amoeboid migration style // Oncotarget. – 2014. – Vol. 5. – P. 1538–1553. Doi: 10.18632/oncotarget.1754.
3. Laurenzana A., Chillà A., Luciani C. et al. *uPA/uPAR system activation drives a glycolytic phenotype in melanoma cells* // Int. J. Cancer. – 2017. – Vol. 141, № 6. – P. 1190–1200. Doi: 10.1002/ijc.30817.

4. Bothwell M. Recent advances in understanding context-dependent mechanisms controlling neurotrophin signaling and function // *F1000Res.* – 2019. – № 8. – P. 1000. Doi: 10.12688/f1000research.19174.1.
5. Therapeutic Potential of Neurotrophins for Repair After Brain Injury: A Helping Hand From Biomaterials. *Front Neurosci.* / J. Houlton, N. Abumaria, S. F. R. Hinkley, A. N. Clarkson. – 2019. – Vol. 13. – P. 790. Doi: 10.3389/fnins.2019.00790.
6. Zanin J. P., Unsain N., Anastasia A. Growth factors and hormones pro-peptides: the unexpected adventures of the BDNF prodomain // *J. Neurochem.* – 2017. – Vol. 141, № 3. – P. 330–340. Doi: 10.1111/jnc.13993.
7. Tsai Y. F., Tseng L. M., Hsu C. Y. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) -TrKB signaling modulates cancer-endothelial cells interaction and affects the outcomes of triple negative breast cancer // *PLoS One.* – 2017. – № 12. – P. E0178173. Doi: 10.1371/journal.pone.0178173.
8. Yu X., Liu Z., Hou R. et al. Nerve growth factor and its receptors on onset and diagnosis of ovarian cancer // *Oncol. Lett.* – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 2864–2868. Doi: 10.3892/ol.2017.6527.
9. St. John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain // *J. Neurol.* – 2018. – Vol. 265, № 2. – P. 231–238. Doi: 10.1007/s00415-017-8641-6.
10. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation / N. E. Burma, H. Leduc-Pessah, C. Y. Fan, T. Trang // *J. Neurosci. Res.* – 2017. – Vol. 95, № 6. – P. 1242–1256. Doi: 10.1002/jnr.23768.
11. Ким О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В. и др. Способ получения метастазов печени в эксперименте // Бюлл. эксперимент. биологии и мед. – 2014. – Т. 157, № 6. – С. 745–747.
12. Ким О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н. и др. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс // Эксперимент. и клин. урология. – 2015. – № 1. – С. 20–23.
13. О расширении вариантов использования мышей BALB/C NUDE для экспериментального изучения злокачественных опухолей человека *in vivo* / Г. В. Жукова, А. И. Шихлярова, А. Б. Сагакянц, Т. П. Протасова // Южно-российский онколог. журн. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 28–35. Doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-4.
14. Ким О. И., Франциянц Е. М., Комиева И. М. др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей // Трансляц. мед. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 38–46. Doi: 10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46.
15. Stem cell therapy in pain medicine / Y. H. Han, K. H. Kim, S. Abdi, T. K. Kim // *Korean J. Pain.* – 2019. – Vol. 32, № 4. – P. 245–255. Doi: 10.3344/kjp.2019.32.4.245.
16. Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Сурикова Е. И. и др. Влияние нокаута по гену урокиназы на рост меланомы в эксперименте // Сибир. науч. мед. журн. – 2019. – Т. 39, № 4. – С. 62–70. Doi: 10.15372/SSMJ20190408.
17. Jiang H., Chen S., Li C., Lu N. et al. The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and antidepressant treatment // *Transl. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. E1079. Doi: 10.1038/tp.2017.43.
18. Klein A. B., Williamson R., Santini M. A., Clemmensen C. et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species // *Int J. Neuropsychopharmacol.* – 2011. – Vol. 14, № 3. – P. 347–353. Doi: 10.1017/S1461145710000738.
19. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later // *Science.* – 1987. – Vol. 237, № 4819. – P. 1154–1162. Doi: 10.1126/science.3306916.
20. Skaper S. D. Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons // *Immunology.* – 2017. – Vol. 151, № 1. – P. 1–15. Doi: 10.1111/imm.12717.
21. Proenca C. C., Song M., Lee F. S. Differential effects of BDNF and neurotrophin 4 (NT4) on endocytic sorting of TrkB receptors // *J. Neurochem.* – 2016. – Vol. 138, № 3. – P. 397–406. Doi: 10.1111/jnc.13676.
22. Vilar M., Mira H. Regulation of Neurogenesis by Neurotrophins during Adulthood: Expected and Unexpected Roles // *Front Neurosci.* – 2016. – Vol. 10. – P. 26. Doi: 10.3389/fnins.2016.00026.
23. Rozanska O., Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 841. Doi: 10.3390/ijms21030841.
24. Ding S., Zhu T., Tian Y. et al. Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Endometriosis Pain // *Reprod. Sci.* – 2018. – Vol. 25, № 7. – P. 1045–1057. Doi: 10.1177/1933719117732161.
25. Donnerer J., Liebmann I. Upregulation of BDNF and Interleukin-1 β in rat spinal cord following noxious hind paw stimulation // *Neurosci Lett.* – 2018. – Vol. 665. – P. 152–155. Doi: 10.1016/j.neulet.2017.12.008.
26. Lima Giacobbo B., Doorduin J., Klein H. C. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation // *Mol. Neurobiol.* – 2019. – Vol. 56, № 5. – P. 3295–3312. Doi: 10.1007/s12035-018-1283-6.

REFERENCES

1. Biagioli A., Laurenzana A., Chillà A., Del Rosso M., Andreucci E., Poteti M., Bani D., Guasti D., Fibbi G., Margheri F. uPAR Knockout Results in a Deep Glycolytic and OXPHOS Reprogramming in Melanoma and Colon Carcinoma Cell Lines // *Cells.* 2020;9(2):308. Doi: 10.3390/cells9020308.
2. Margheri F., Luciani C., Taddei M. L., Giannoni E., Laurenzana A., Biagioli A., Chillà A., Chiarugi P., Fibbi G., Del Rosso M. The receptor for urokinase-plasminogen activator (uPAR) controls plasticity of cancer cell movement in mesenchymal and amoeboid migration style // *Oncotarget.* 2014;5:1538–1553. Doi: 10.18632/oncotarget.1754.
3. Laurenzana A., Chillà A., Luciani C., Peppicelli S., Biagioli A., Bianchini F., Tenedini E., Torre E., Mocali A., Calorini L., Margheri F., Fibbi G., Del Rosso M. uPA/uPAR system activation drives a glycolytic phenotype in melanoma cells // *Int J Cancer.* 2017;141(6):1190–1200. Doi: 10.1002/ijc.30817.
4. Bothwell M. Recent advances in understanding context-dependent mechanisms controlling neurotrophin signaling and function // *F1000Res.* 2019;8:1000. Doi: 10.12688/f1000research.19174.1.
5. Houlton J., Abumaria N., Hinkley S. F. R., Clarkson A. N. Therapeutic Potential of Neurotrophins for Repair After Brain Injury: A Helping Hand From Biomaterials // *Front Neurosci.* 2019;13:790. Doi: 10.3389/fnins.2019.00790.
6. Zanin J. P., Unsain N., Anastasia A. Growth factors and hormones pro-peptides: the unexpected adventures of the BDNF prodomain // *J. Neurochem.* 2017;141(3):330–340. Doi: 10.1111/jnc.13993.
7. Tsai Y. F., Tseng L. M., Hsu C. Y., Yang M. H., Chiu J. H., Shyr Y. M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) -TrKB signaling modulates cancer-endothelial cells interaction and affects the outcomes of triple negative breast cancer // *PLoS One.* 2017;12(6):E0178173. Doi: 10.1371/journal.pone.0178173.
8. Yu X., Liu Z., Hou R., Nie Y., Chen R. Nerve growth factor and its receptors on onset and diagnosis of ovarian cancer // *Oncol. Lett.* 2017;14(3):2864–2868. Doi: 10.3892/ol.2017.6527.
9. St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain // *J. Neurol.* 2018;265(2):231–238. Doi: 10.1007/s00415-017-8641-6.
10. Burma N. E., Leduc-Pessah H., Fan C. Y., Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. // *Neurosci Res.* 2017;95(6):1242–1256. Doi: 10.1002/jnr.23768.
11. Kit O. I., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Tripitaki L. K., Evstratova O. F. A method for reproduction of metastases in the liver // *Bulletin of experimental Biology and Medicine.* 2014;157(6):773–775. (In Russ.).
12. Kit O. I., Frantsiyants E. M., Dimitriadi S. N., Shevchenko A. N., Kaplieva I. V., Tripitaki L. K. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats // *Experimental & Clinical Urology.* 2015;(1):20–23. (In Russ.).

13. Zhukova G. V., Shikhliarova A. I., Sagakyants A. B., Protasova T. P. About expanding options for using BALB/C NUDE mice for experimental study of human malignant tumors *in vivo* // South Russian Journal of Cancer. 2020;1(2):28–35. Doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-4. (In Russ.).
14. Kit O. I., Frantsiyants E. M., Kotieva I. M. et al. Dynamics of the tissue system of plasminogen regulators in cutaneous melanoma with chronic pain in female mice // Translyatsionnaya meditsina. 2018;5(2):38–46. (In Russ.). Doi: 10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46.
15. Han Y. H., Kim K. H., Abdi S., Kim T. K. Stem cell therapy in pain medicine // Korean J Pain. 2019;32(4):245–255. Doi: 10.3344/kjp.2019.32.4.245.
16. Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Neskubina I. V., Bandovkina V. A., Trepitaki L. K., Lesovaya N. S., Cheryarina N. D., Pogorelova Y. A., Nemashkalova L. A. Effect of urokinase gene-knockout on growth of melanoma in experiment // Sibirskiy nauchny meditsinskiy zhurnal. 2019;39(4):62–70. (In Russ.). Doi: 10.15372/SSMJ20190408.
17. Jiang H., Chen S., Li C., Lu N., Yue Y., Yin Y., Zhang Y., Zhi X., Zhang D., Yuan Y. The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and anti-depressant treatment // Transl Psychiatry. 2017;7(4):E1079. Doi: 10.1038/tp.2017.43.
18. Klein A. B., Williamson R., Santini M. A., Clemmensen C., Ettrup A., Rios M., Knudsen G. M., Aznar S. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species // Int J Neuropsychopharmacol. 2011;14(3):347–353. Doi: 10.1017/S1461145710000738.
19. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later // Science. 1987;237(4819):1154–1162. Doi: 10.1126/science.3306916.
20. Skaper S. D. Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons // Immunology. 2017;151(1):1–15. Doi: 10.1111/imm.12717.
21. Proenca C. C., Song M., Lee F. S. Differential effects of BDNF and neurotrophin 4 (NT4) on endocytic sorting of TrkB receptors // J Neurochem. 2016;138(3):397–406. Doi: 10.1111/jnc.13676.
22. Vilar M., Mira H. Regulation of Neurogenesis by Neurotrophins during Adulthood: Expected and Unexpected Roles // Front Neurosci. 2016;10:26. Doi: 10.3389/fnins.2016.00026.
23. Rozanska O., Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes // Int J Mol Sci. 2020 Jan 28;21(3):841. Doi: 10.3390/ijms21030841.
24. Ding S., Zhu T., Tian Y., Xu P., Chen Z., Huang X., Zhang X. Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Endometriosis Pain // Reprod Sci. 2018;25(7):1045–1057. Doi: 10.1177/1933719117732161.
25. Donnerer J., Liebmann I. Upregulation of BDNF and Interleukin-1 β in rat spinal cord following noxious hind paw stimulation // Neurosci Lett. 2018;665:152–155. Doi: 10.1016/j.neulet.2017.12.008.
26. Lima Giacobbo B., Doorduin J., Klein H. C., Dierckx R. A. J. O., Bromberg E., de Vries E. F. J. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation // Mol Neurobiol. 2019;56(5):3295–3312. Doi: 10.1007/s12035-018-1283-6.

Информация об авторах

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, зам. генерального директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0003-3618-6890; **Каплиева Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, зав. лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-3972-2452; **Бандовкина Валерия Ахтамовна**, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-2302-8271; **Сурикова Екатерина Игоревна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-4318-7587; **Нескубина Ирина Валерьевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-7395-3086; **Черярина Наталья Дмитриевна**, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-3711-8155; **Трепитаки Лидия Константиновна**, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-9749-2747; **Лесовая Наталья Сергеевна**, младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0001-5686-8659; **Власов Станислав Григорьевич**, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-4680-8991; **Луганская Роза Генриковна**, врач-хирург отделения опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-5608-3816; **Босенко Екатерина Сергеевна**, врач-хирург отделения опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-9465-9935.

Information about authors

Frantsiyants Elena M., Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0003-3618-6890; **Kaplieva Irina V.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-3972-2452; **Bandovkina Valerija A.**, Dr. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-2302-8271; **Surikova Ekaterina I.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-4318-7587; **Neskubina Irina V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-7395-3086; **Cheryarina Natalia D.**, Doctor-Laboratory Assistant at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-3711-8155; **Trepitaki Lidija K.**, Research Fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-9749-2747; **Lesovaya Natalia S.**, Junior Research Fellow at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0001-5686-8659; **Vlasov Stanislav G.**, Postgraduate Student, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-4680-8991; **Luganskaya Roza G.**, Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Department of skin, bone, soft tissue and breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-5608-3816; **Bosenko Ekaterina S.**, Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Department of skin, bone, soft tissue and breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0002-9465-9935.



Оригинальные работы / Original papers

© ① СС Коллектив авторов, 2021
УДК 617.713-089.843 : 615.38]-002
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-17-21

**Н. И. Вишняков, П. И. Константинова*, Л. В. Кочорова, К. С. Клюковкин,
А. А. Козырев**

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

АНАЛИЗ ИНФОРМИРОВАННОСТИ ГРАЖДАН В ВОПРОСАХ ПОСМЕРТНОГО ДОНОРСТВА РОГОВИЦЫ

Поступила в редакцию 08.10.2021 г.; принята к печати 06.12.2021 г.

Резюме

Цель — анализ мнения граждан Российской Федерации относительно ряда вопросов, касающихся донорства и трансплантации трупной роговицы.

Методы и материалы. С целью проведения социологического опроса гражданами нами была разработана анкета, включающая в себя ряд вопросов, затрагивающих темы донорства и трансплантации. Общий объем исследования составил 768 единиц наблюдения.

Результаты. Большинство респондентов имели положительное отношение к посмертному донорству. Практически все респонденты знали о существовании очередей на пересадку органов, а также в целом согласны с мнением о том, что должна производиться информационная популяризация посмертного донорства. Превалирующая доля респондентов считают обязательным наличие прижизненного информированного согласия, однако часть из них допускают проведение операции по изъятию органов без наличия такого согласия в некоторых случаях.

Заключение. Учитывая дефицит знаний о посмертном донорстве, существует необходимость производить санитарно-просветительскую работу среди населения, детально раскрывая все основные положения, связанные с посмертным донорством.

Ключевые слова: трансплантация роговицы, посмертное донорство, заболевания органа зрения

Для цитирования: Вишняков Н. И., Константинова П. И., Кочорова Л. В., Клюковкин К. С., Козырев А. А. Анализ информированности граждан в вопросах посмертного донорства роговицы. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(3):17–21. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-17-21.

* **Автор для связи:** Полина Ивановна Константинова, ФГБОУ ВО ПСБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dr.konstantinovapi@gmail.com.

**Nikolay I. Vishnyakov, Polina I. Konstantinova*, Larisa V. Kochorova,
Konstantin S. Klyukovkin, Andrey A. Kozyrev**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ANALYSIS OF CITIZENS' AWARENESS IN THE ISSUES OF POSTHUMOUS CORNEAL DONATION

Received 08.10.2021; accepted 06.12.2021

Summary

The **objective** was to analyze the views of citizens of the Russian Federation on a number of issues related to donation and transplantation of a cadaveric cornea.

Methods and materials. In order to conduct a sociological survey of citizens, we have developed a questionnaire that includes a number of questions concerning the topics of donation and transplantation. The total volume of the study was 768 observation units.

Results. Most of the respondents had a positive attitude towards posthumous donation. Almost all respondents knew about the existence of queues for organ transplantation, and also generally agreed with the opinion that informational popularization of posthumous donation should be carried out. The overwhelming majority of respondents believe that it is mandatory to have an informed consent during their lifetime, but some of them allow an operation to remove organs without such consent in some cases.

Conclusion. Given the lack of knowledge about posthumous donation, there is a need to carry out sanitary and educational work among the population, revealing in detail all the main provisions related to posthumous donation.

Keywords: corneal transplantation, posthumous donation, diseases of the organ of vision

For citation: Vishnyakov N. I., Konstantinova P. I., Kochorova L. V., Klyukovkin K. S., Kozyrev A. A. Analysis of citizens' awareness in the issues of posthumous corneal donation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(3):17–21. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-17-21.

* **Corresponding author:** Polina I. Konstantinova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dr.konstantinovapi@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантология — одна из самых инновационных областей современной медицины, хотя идея пересадки органов и тканей существует столько же, сколько существует сама медицина. Пересадка донорской роговицы является наиболее важным достижением в развитии отечественной трансплантологии. Высокая эффективность такой пересадки убедительно свидетельствует в пользу самого принципа трансплантации тканей и органов. Советские офтальмологи-хирурги приняли участие в разработке техники по пересадке роговицы, а также в создании специального инструментария, что явилось важным вкладом в трансплантологию. Этот способ хирургического лечения используется для восстановления оптических и структурных свойств патологически измененной роговой оболочки глаза, который с успехом применяется во всем мире уже более 100 лет. Пересадка роговицы является наиболее успешной и часто выполняемой операцией по пересадке по сравнению с другими органами и тканями [1]. Несомненный клинический эффект трансплантации роговицы содействовал широкому распространению такой пересадки в отечественной офтальмологической практике. Этому во многом способствовал специальный Приказ министра здравоохранения СССР (№ 88 от 16 февраля 1954 г.), который обязывал офтальмологические учреждения во всех необходимых случаях проводить операции по пересадке роговиц, для чего организовывалось получение этими учреждениями необходимого трупного донорского материала. В это же время была разработана инструкция «Об использовании глаз умерших людей для операции пересадки роговицы слепым» [2]. Важно подчеркнуть, что благодаря исследованиям советских ученых, детально разработавших многие вопросы пересадки роговицы, в эти годы она стала в нашей стране распространенной операцией, которую производили во многих клиниках и крупных офтальмологических учреждениях союзных республик [3].

На сегодняшний день проблема трансплантологии активно обсуждается не только специалистами-практиками (медицинским сообществом) и теоретиками (философии и юстиции), но

и представителями Церкви, гражданского общества, простыми обывателями. Проблема биоэтики в трансплантологии является не узкоспециальным, частным медицинским вопросом, а важной философской и социокультурной проблемой [4].

Самый распространенный в настоящее время вид донорства — это изъятие органов и (или) тканей у мертвого человека. Данный вид донорства связан с рядом этико-правовых и религиозных проблем, среди которых наиболее важными являются проблема констатации смерти человека, проблема добровольного волеизъявления о пожертвовании собственных органов после смерти для трансплантации, допустимость использования тела человека в качестве источника органов и тканей для трансплантации с позиций религии. Решения этих проблем отражены в ряде этико-правовых документов международного, национального и конфессионального уровней. Однако при жизни люди редко оставляют распоряжения об использовании своих органов для трансплантации после своей смерти. Это связано, с одной стороны, с действующими в конкретной стране правовыми нормами забора донорских органов, с другой стороны — с субъективными причинами этического, религиозного, морально-психологического характера [5].

Рутинный забор органов основан на признании тела после смерти человека собственностью государства, и поэтому оно может использоваться в научно-исследовательских целях, для забора органов и тканей и других целях в соответствии с потребностями государства. Такой тип отношения к телу человека и вид забора органов и тканей для последующей трансплантации имел место в нашей стране до 1992 г. [6]. В настоящее время в мире изъятие органов у трупа осуществляется в соответствии с принципами презумпции согласия или презумпции несогласия.

Так, принцип презумпции согласия, принятый в нашей стране, — это признание изначального согласия человека на какие-либо действия. Если человек не согласен на совершение предполагаемых действий, то он должен в установленной форме выразить свое несогласие. Изъятие органов и (или) тканей у трупа не допускается, если учреждение здравоохранения на момент изъятия поставлено

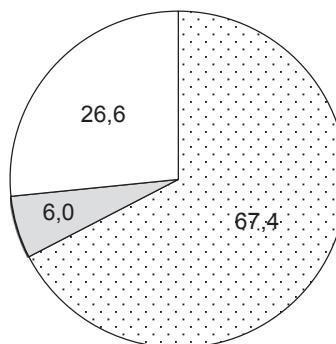


Рис. 1. Отношение респондентов к посмертному донорству, %
Fig. 1. The attitude of respondents to posthumous donation, %

в известность о том, что при жизни данное лицо либо его близкие родственники или законный представитель заявили о своем несогласии на изъятие его органов и (или) тканей после смерти для трансплантации реципиенту. Таким образом, данный принцип допускает взятие тканей и органов у трупа, если умерший человек или его родственники не выразили на это своего несогласия [7].

Несмотря на большие перспективы в области оказания данного вида медицинской помощи, до сих пор существует ряд проблем, связанных с вопросами трансплантологии в Российской Федерации. Так, выполнение операции по пересадке трупной донорской роговицы в рамках оказания специализированной офтальмологической медицинской помощи гражданам является одной из важных проблем здравоохранения, что обусловлено низкой доступностью донорского материала. Общество в целом не подготовлено к восприятию идей трансплантации и донорства органов. Это, прежде всего, обусловлено низкой осведомленностью граждан в этой сфере. Поэтому именно в этой отрасли медицины необходимо создание морально-этических норм и соответствующего законодательства, которые адекватно бы регулировали процесс пересадки органов и тканей [8, 9].

В связи с этим нами было решено провести социологическое исследование, целью которого явился анализ мнения граждан Российской Федерации относительно ряда вопросов, касающихся донорства и трансплантации трупной роговицы.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Для проведения исследования нами была разработана специальная анкета, которая включала в себя вопросы, связанные с посмертным донорством органов. Общее количество собранного материала составило 768 анкет. Сбор данных проводили среди граждан Российской Федерации рандомизированно, выборочным методом.

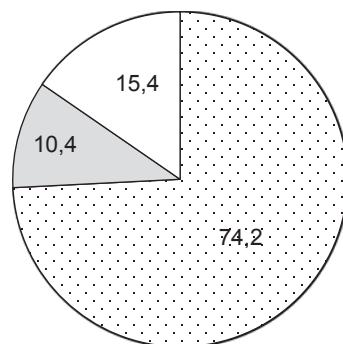


Рис. 2. Отношение респондентов к популяризации посмертного донорства, %
Fig. 2. The attitude of respondents to the popularization of posthumous donation, %

При анализе полученных данных был произведен расчет экстенсивных коэффициентов. В анкетировании приняли участие жители более 45 городов из различных федеральных округов Российской Федерации, почти треть из них (28,9 %) – жители Санкт-Петербурга. Среди опрошенных граждан на долю мужчин пришлось 27,0 %, а на долю женщин – 73,0 %. В структуре опрошенных наибольшей оказалась доля граждан в возрасте от 31 до 50 лет (45,2 %). Уровень образования при этом у большинства соответствовал бакалавриату (38,4 %) и специалитету (37,2 %). При изучении профессиональной деятельности опрошенных было выявлено, что 29,9 % из них работают в интеллектуальной сфере, 25,3 % – в сфере услуг, 15,3 % – в производственной сфере, 9,0 % – в сфере медицины, а 20,5 % выбрали ответ «Другое».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа полученных данных было выявлено, что большая часть участвовавших в опросе граждан (67,4 %) имеют положительное отношение к посмертному донорству органов и тканей, однако у 26,6 % респондентов этот вопрос вызвал затруднения, а еще у 6,0 % было выявлено отрицательное отношение (рис. 1).

Еще один вопрос анкеты затрагивал существующую на сегодняшний день проблему недостатка донорского материала в медицинских организациях Российской Федерации. Данный факт приводит к наличию очередей на трансплантацию среди реципиентов донорских органов. Оказалось, что подавляющее большинство (90,6 %) опрошенных граждан знают о данной проблеме.

Учитывая важность санитарно-гигиенического просвещения населения в области донорства и трансплантации органов и тканей, нами был сформулирован вопрос о том, должна ли производиться популяризация посмертного донорства среди



Рис. 3. Отношение респондентов к забору органов после смерти без выраженного на это донором прижизненного согласия, %

Fig. 3. The attitude of respondents to organ harvesting after death without a lifetime consent expressed by the donor, %

граждан Российской Федерации. Оказалось, с этим утверждением было согласно большинство опрошенных (74,2 %), 10,4 % отнеслись к данным мероприятиям негативно, а еще 15,4 % затруднились с ответом на этот вопрос (рис. 2).

Как было отмечено выше, регулирующий вопросы посмертного донорства в нашей стране принцип презумпции согласия также не имеет к себе однозначного отношения со стороны населения Российской Федерации. С одной стороны, он позволяет удовлетворить большую потребность в донорских органах, но с другой — часто подвергается критике, со стороны как научного сообщества, так и со стороны представителей многих религиозных конфессий.

Таким образом, возвращаясь к законодательному урегулированию вопроса посмертного донорства, мы выяснили отношение опрошенных граждан к презумпции согласия. Во-первых, респондентам был задан вопрос об обязательности наличия прижизненного согласия донора для осуществления посмертного забора органов, при этом выяснилось, что 69,0 % респондентов считали наличие такого согласия обязательным.

Учитывая, что большинство склоняются к прижизненному согласию как к неотъемлемой части процедуры посмертного забора материала у донора, нам интересно было выяснить, изменят ли респонденты свое мнение в ситуации, когда нет возможности получить согласие, но есть возможность осуществить забор донорского материала. В результате 50,3 % респондентов считали необходимым выполнять процедуру забора органов для пересадки при данных обстоятельствах, не считали это необходимостью 36,5 %, а еще 13,2 % затруднились с ответом на этот вопрос (рис. 3).

Особый интерес для нашего исследования имели вопросы донорства и трансплантации трупной роговицы, мы выяснили информированность

опрошенных граждан в этом вопросе. В результате оказалось, что значительная доля опрошенных (68,2 %) имеют представление о том, что представляет из себя хирургическая операция по пересадке роговицы; 22,9 % опрошенных не имели представления о пересадке роговицы, а 8,9 % затруднились с ответом на этот вопрос. Данный факт свидетельствует о необходимости освещения этого вопроса среди неосведомленных групп населения.

Таким образом, при анализе полученных в результате проведения анкетирования данных были раскрыты некоторые актуальные вопросы, затрагивающие не только медицинские, но и морально-этические проблемы донорства и трансплантации органов и тканей как в целом, так и роговицы в частности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования нами было выявлено, что в настоящее время у граждан Российской Федерации существует дефицит знаний о процедуре становления посмертным донором, о законодательных актах, регулирующих прижизненное согласие, способах волеизъявления и вопросах возможности осуществления операций по замене поврежденной роговицы с последующим улучшением зрения реципиента. Существует необходимость производить информационную популяризацию посмертного донорства в средствах массовой информации в достаточном объеме для более полного охвата населения, детально раскрывая все основные положения, связанные с посмертным донорством. Такие мероприятия должны повысить доверие граждан нашей страны к данной процедуре, что может положительно сказаться на количестве необходимого донорского материала и в перспективе значительно увеличить число выполняемых в Российской Федерации пересадок роговицы.

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. Труфанов С. В., Суббот А. М., Маложен С. А. и др. Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы // Офтальмология. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 180–187. Doi: 10.18008/1816-5095-2017-3-180-187.
2. Илюнчева Ю. В. Из истории развития законодательства о трансплантации в России // Труды Оренбургского ин-та. – 2004. – Т. 5. – С. 161–170.
3. Мирской М. Б. История отечественной трансплантологии. – М.: Медицина, 1985.
4. Васильченко Е. В., Авдейкина Н. В. Трансплантация органов и тканей: этическая сторона вопроса // Юный ученый. – 2019. – Т. 10, № 30. – С. 62–65. URL: <https://moluch.ru/young/archive/30/1779/> (дата обращения: 18.09.2021).
5. Говердовская Т. В., Фомина А. В. Биоэтические проблемы и соматические права человека в области трансплантологии // Научный лидер. – 2021. – Т. 10, № 12. URL: <https://scilead.ru/article/148-bioeticheskie-problemi-i-somaticheskie-prava-c> (дата обращения: 18.09.2021).
6. Мироненко А. Л., Московкин С. И., Новрузова Л. М. и др. История развития трансплантации // Молодежный инновац. вестн. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 350–352.
7. Галибин О. В., Беляева И. Г. Трансплантация органов: этические и юридические аспекты // Качественная клиническая практика. – 2006. – Т. 2. – С. 24–28.
8. Еззет А. Ф., Кириллов Г. М. Проблематика использования человеческих органов в медицине с точки зрения философии // Образование и наука в современных условиях. – 2016. – № 3(8). – С. 240–244.
9. К вопросу организации первичной специализированной офтальмологической медицинской помощи в мегаполисе / Н. И. Вишняков, Д. И. Кича, Л. В. Кочорова, О. Г. Никитина // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2018. – Т. 26, № 3. – С. 151–154. Doi: 10.18821/0869-866X-2017-26-3-151-154.

Информация об авторах

Вишняков Николай Иванович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9362-4514; **Константина Полина Ивановна**, ассистент кафедры общественного здоровья с курсом экономики и управления здравоохранением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8448-7228; **Кочорова Лариса Валерьевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9016-8602; **Клюковкин Константин Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7536-4421; **Козырев Андрей Александрович**, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1239-0344.

Information about authors

Vishnyakov Nikolay I., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Public Health and Health Care with a course in Health Economics and Management, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9362-4514; **Konstantinova Polina I.**, Assistant Professor of the Department of Public Health and Health Care with a course in Health Economics and Management, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8448-7228; **Kochorova Larisa V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Public Health and Health Care with a course in Health Economics and Management, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9016-8602; **Klyukovkin Konstantin S.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Public Health and Health Care with a course in Health Economics and Management, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7536-4421; **Kozyrev Andrey A.**, Assistant Professor of the Department of Public Health and Health Care with a course in Health Economics and Management, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1239-0344.

REFERENCES

1. Trufanov S. V., Subbot A. M., Malozhen S. A., Krahmaleva D. A., Salovarova E. P. Corneal graft rejection after keratoplasty // Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):180–187. (In Russ.). Doi: 10.18008/1816-5095-2017-3-180-187.
2. Ilyuncheva Yu. V. From the history of the development of legislation on transplantation in Russia // Proceedings of the Orenburg Institute. 2004;(5):161–170. (In Russ.).
3. Mirskoy M. B. History of Russian transplantology. Moscow, Medicine, 1985. (In Russ.).
4. Vasil'chenko E. V., Avdeykina N. V. Organ and tissue transplantation: the ethical side of the issue // Young scientist. 2019;10(30):62–65. (In Russ.). Available at: <https://moluch.ru/young/archive/30/1779/> (accessed: 18.09.2021).
5. Goverdovskaya T. V., Fomina A. V. Bioethical problems and somatic human rights in the field of transplantation // Scientific leader. 2021;10(12). (In Russ.). Available at: <https://scilead.ru/article/148-bioeticheskie-problemi-i-somaticheskie-prava-c> (accessed: 18.09.2021).
6. Mironenko A. L., Moskovkin S. I., Novruzova L. M. et al. History of the development of transplantation // Youth innovative bulletin. 2015;4(1):350–352. (In Russ.).
7. Galibin O. V., Belyayeva I. G. Organ transplantation: ethical and legal aspects // Quality Clinical Practice. 2006; (2):24–28 (In Russ.).
8. Ezzet A. F., Kirillov G. M. Problems of the use of human organs in medicine from the point of view of philosophy // Education and science in modern conditions. 2016;3(8): 240–244. (In Russ.).
9. Vishnyakov N. I., Kicha D. I., Kochorova L. V., Nikitina O. G. On the issue of organizing primary specialized ophthalmic medical care in a metropolis // Problems of social hygiene, health care and history of medicine. 2018;26(3): 151–154. (In Russ.). Doi: 10.18821/0869-866X-2017-26-3-151-154.



© СС ① Коллектив авторов, 2021
УДК 616-056.52-089-06 : 616.24-008.444
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-22-29

Р. Д. Скворцова^{1*}, В. А. Павлова¹, К. А. Анисимова¹, К. А. Попова¹, А. А. Обухова¹,
А. А. Казаченко², Ю. Д. Рабик¹, С. Г. Баландов¹, Д. И. Васильевский¹, А. Н. Куликов¹

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 военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Поступила в редакцию 15.06.2021 г.; принята к печати 06.12.2021 г.

Резюме

Введение. Раннее выявление пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) с помощью предоперационного скрининга необходимо для снижения рисков в периоперационном периоде.

Цель — оценить влияние СОАС на периоперационное ведение пациентов.

Методы и материалы. Были обследованы 54 пациента с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², направленных на бariatрическую операцию. Всем пациентам перед операцией выполнена респираторная полиграфия с расчетом индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), средней сатурации (SpO₂ср) во время сна и спирометрия.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы по ИАГ: гр. 1 (n = 33) с ИАГ <15/ч, СОАС, гр. 2 (n = 21) с ИАГ ≥15/ч. В гр. 2 жизненная емкость легких и форсированная жизненная емкость легких к должностному были достоверно ниже, чем в гр. 1 (p<0,01). Отмечалось достоверно значимое снижение SpO₂ср (p<0,001). В 1-е сутки после операции отмечалось нарастание рСO₂ артериальной крови в гр. 2 по сравнению с гр. 1 (p<0,05).

Заключение. СОАС можно рассматривать как независимый неблагоприятный фактор риска потенциальных периоперационных осложнений. Заблаговременное выявление СОАС позволит снизить риски развития послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: обструктивное апноэ во сне, бariatрия, предоперационная подготовка, ожирение, периоперационные риски

Для цитирования: Скворцова Р. Д., Павлова В. А., Анисимова К. А., Попова К. А., Обухова А. А., Казаченко А. А., Рабик Ю. Д., Баландов С. Г., Васильевский Д. И., Куликов А. Н. Синдром обструктивного апноэ как фактор риска развития послеоперационных осложнений у пациентов с ожирением. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(3):22–29. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-22-29.

*Автор для связи: Руфь Дмитриевна Скворцова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dr.ruf12@gmail.com.

Ruf D. Skvortsova^{1*}, Viktoriya A. Pavlova¹, Kristina A. Anisimova¹, Kristina A. Popova¹,
Anna A. Obukhova¹, Aleksandr A. Kazachenko², Yuliya D. Rabik¹, Stanislav G. Balandov¹,
Dmitrii I. Vasilevsky¹, Aleksandr N. Kulikov¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

OBSTRUCTIVE APNEA SYNDROME AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN OBESE PATIENTS

Received 15.06.2021; accepted 06.12.2021

Summary

Introduction. Early detection of patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) using preoperative screening is necessary to reduce risks in the perioperative period.

The objective was to assess the effect of OSAS on the perioperative management of patients.

Methods and materials. 54 patients with a BMI of more than 30 kg/m^2 were examined, for whom a bariatric operation was performed as planned. Before the operation, all patients underwent respiratory polygraph with the calculation of the apnea/hypopnea index (AHI), mean saturation (SpO_2m) during sleep and spirometry.

Results. Patients were divided into 2 groups according to AHI: gr. 1 ($n = 33$) with $\text{AHI} < 15/\text{hour}$, OSAS, gr. 2 ($n = 21$) with a $\text{AHI} \geq 15/\text{hour}$. In gr. 2 VC and FVC should be significantly lower than in gr. 1 ($p < 0.01$). A significant decrease in SpO_2m was noted ($p < 0.001$). On the first day after the operation, there was an increase in pCO_2 of arterial blood in gr. 2, in comparison with gr. 1 ($p < 0.05$).

Conclusions. OSAS can be considered as an independent adverse risk factor for potential perioperative complications. Early detection of OSAS will reduce the risks of postoperative complications.

Keywords: obstructive sleep apnea, bariatrics, preoperative preparation, obesity, perioperative risks

For citation: Skvortsova R. D., Pavlova V. A., Anisimova K. A., Popova K. A., Obukhova A. A., Kazachenko A. A., Rabik Yu. D., Balan-dov S. G., Vasilevsky D. I., Kulikov A. N. Obstructive apnea syndrome as a risk factor for the development of postoperative complications in obese patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(3):22–29. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-22-29.

* Corresponding author: Ruf D. Skvortsova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dr.ruf12@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Число бariatрических вмешательств у пациентов с ожирением в последние годы резко увеличивается во всем мире [1]. Среди пациентов с ожирением риск выявления синдрома обструктивного апноэ во сне (COAC) выше, чем у пациентов с нормальным индексом массы тела (ИМТ). Тяжелый COAC и предоперационная гипоксемия (средняя сатурация менее 89 %) являются факторами риска послеоперационных осложнений, поэтому пациенты, демонстрирующие сочетание обоих факторов, подвержены более высокому periоперационному риску [2].

COAC может обострять и ухудшать течение хронических заболеваний в послеоперационном периоде. В частности, COAC способствует ухудшению течения сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета II типа и может привести к обострению хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [3].

Периоперационная помощь пациенту с ожирением — это междисциплинарная проблема, требующая командной работы квалифицированного персонала и специального оборудования [4]. Между тем в повседневной практике COAC и синдром ожирения-гиповентиляции (СОГ) по-прежнему диагностируются плохо [5], что способствует неблагоприятным исходам бariatрических и других хирургических вмешательств.

Цель исследования — оценить влияние COAC на periоперационное ведение пациентов, направленных на плановое хирургическое лечение ожирения.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Были обследованы 54 пациента с индексом массы тела более 30 kg/m^2 , направленных на бariatрическую операцию в плановом порядке, средний возраст — $(44,8 \pm 11,4)$ года, мужчин — 14 и женщин — 40.

Всем пациентам перед операцией выполнена респираторная полиграфия (с помощью полисомнографической системы SOMNOlab 2 (PSG), *Lowenstein-Weinmann*, Германия) с расчетом индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) и средней сатурации (SpO_2cp) во время сна. Спирометрию с бронхолитической пробой

(с помощью спирографа «Диамант-С», комплекс КМ-АР-01) также проводили всем пациентам в рамках предоперационной подготовки. Выполняли лабораторно-инструментальные исследования по стандартному протоколу до и после операции, а также оценку кислотно-основного состояния артериальной крови в первые 2 ч после операции.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.0». Показатели, соответствующие параметрам нормального распределения, описывали в следующем виде: (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение). Показатели, не соответствовавшие параметрам нормального распределения, описывали с использованием медианы, 25-й процентиля, 75-й процентиля. Для определения характера статистического распределения использовали критерий Шапиро — Уилка. В случае соответствия распределения показателей нормальности применяли параметрические методы. Различие между группами оценивали с применением t-критерия Стьюдента и хи-квадрата, а корреляцию между показателями определяли методом классической корреляции Пирсона (r). Для параметров, распределение которых не соответствовало нормальности, использовали непараметрические методы статистики; различие между группами оценивали с помощью рангового критерия Манна — Уитни, значения внутри групп оценивали с использованием парного критерия Уилкоксона. При оценке статистической значимости величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По уровню ИАГ пациенты были разделены на две группы: в группу 1 вошли пациенты ($n = 33$) с ИАГ $< 15/\text{ч}$, что соответствует норме ($< 5/\text{ч}$) и легкой степени ($\geq 5/\text{ч}$, но $< 15/\text{ч}$) COAC, в группу 2 вошли пациенты ($n = 21$) с ИАГ $\geq 15/\text{ч}$, что соответствует средней и тяжелой степени COAC. Сравнение групп проводили до операции (табл. 1) и через 2–12 ч после операции.

Таблица 1
Предоперационное обследование
Table 1
Preoperative examination

Параметр	Группа 1	Группа 2	p
ИАГ, /ч	(4,1/ч±3,7)	(50,5/ч±31,1)	—
ИМТ, кг/м ²	49,2	51,6	>0,05
ЖЕЛ, %	(97,38±10,72)	(85,34±15,86)	<0,01
ФЖЕЛ, %	(93,97±9,82)	(83,13±15,32)	<0,01
SpO ₂ ср во сне, %	(93,8±2,4)	(87,7±4,9)	<0,001
АСТ, ед./л	22 [17,5; 31]	26 [16; 35]	>0,05
АЛТ, ед./л	25,5 [17,4; 47,5]	27 [17; 39]	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	(74,6±22,6)	(79,5±18,2)	>0,05
Мочевина, ммоль/л	(4,5±1,1)	(5,0±1,9)	>0,05
Калий, ммоль/л	4,5 [4,2; 4,9]	4,6 [4,1; 4,8]	>0,05

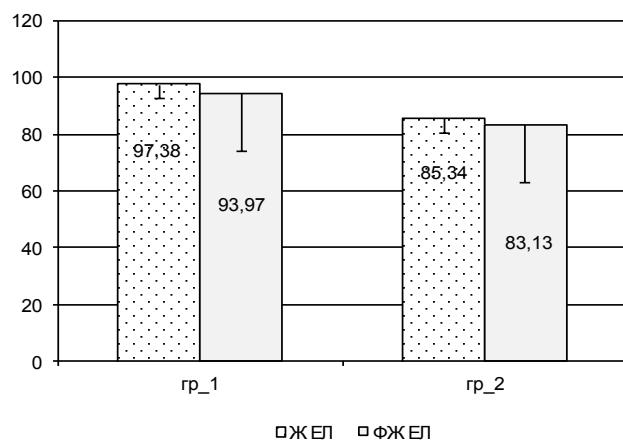


Рис. 1. Величины ЖЕЛ и ФЖЕЛ (выраженные в % по отношению к должным значениям) у пациентов исследуемых групп перед оперативным вмешательством

Fig. 1. The values of VC and FVC (expressed in % relative to the proper values) in patients of the studied groups before surgery

У пациентов группы 1 до операции ИАГ составил (4,1/ч±3,7), а у пациентов группы 2 – (50,5/ч±31,1) соответственно. Пациенты были сопоставимы между собой по массе тела ($p>0,05$ при сравнении ИМТ между группами).

Все пациенты были без клинических признаков нарушений бронхиальной проходимости. У больных группы 1 отношение жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) к должным значениям были достоверно выше, чем у пациентов группы 2: ЖЕЛ – (97,38±10,72) и (85,34±15,86) % соответственно ($p<0,01$); ФЖЕЛ – (93,97±9,82) и (83,13±15,32) % соответственно ($p<0,01$) (рис. 1). Значения индекса Тиффно между больными обеих исследуемых групп не различались. SpO₂ср, измеряемая во время сна, у пациентов группы 1 ((93,8±2,4) %) была достоверно выше, чем у пациентов группы 2 ((87,7±4,9) %), $p<0,001$. Содержание в крови АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины и калия до операции в сформированных группах не различалось (рис. 2).

После оперативного вмешательства у больных обеих групп отмечалось отчетливое усиление цитолиза гепатоцитов, отражающееся в виде повышения уровней АЛТ и АСТ. Также прослеживалось ухудшение функции почек, проявившееся ростом уровня креатинина в обеих группах и мочевины во второй. Кроме того, у пациентов со среднетяжелым СОАС (группа 2) отмечалось значимое снижение уровня калия сыворотки (табл. 2).

Наличие сопутствующих заболеваний и курения по данным анамнеза указано в табл. 3. Видно, что только артериальная гипертензия могла повлиять на динамику послеоперационных анализов.

Данные результатов сравнения пациентов исследуемых групп в послеоперационном периоде приведены в табл. 4.

Из данных табл. 4 следует, что в первые 2 ч после операции рСО₂ артериальной крови оказался значимо выше у больных группы 2, что свидетельствует о развитии гиповентиляции, по крайней мере, у части пациентов со среднетяжелым СОАС ($1/4$ пациентов 2-й группы).

В раннем послеоперационном периоде аминотрансферазы сыворотки крови, уровни мочевины и креатинина были значимо выше у пациентов с более выраженными нарушениями дыхания во сне (группа 2). Напротив, уровень калия сыворотки у пациентов с тяжелым и среднетяжелым СОАС оказался более низким, чем у больных с легким СОАС (рис. 2).

Частота бариятических вмешательств при морбидном ожирении во всем мире увеличивается. Факт существования СОАС у такого пациента определенно может влиять на развитие соответствующих послеоперационных осложнений [4, 6, 7]. Обструктивное апноэ во сне присутствует у 35–94 % пациентов с метаболическим синдромом (МС) [8]. Тяжесть метаболических нарушений связана со степенью тяжести апноэ во сне [9]. В исследовании Hafeez et al. от 2018 г. [10] было показано, что тяжесть СОАС часто ухудшается после операции.

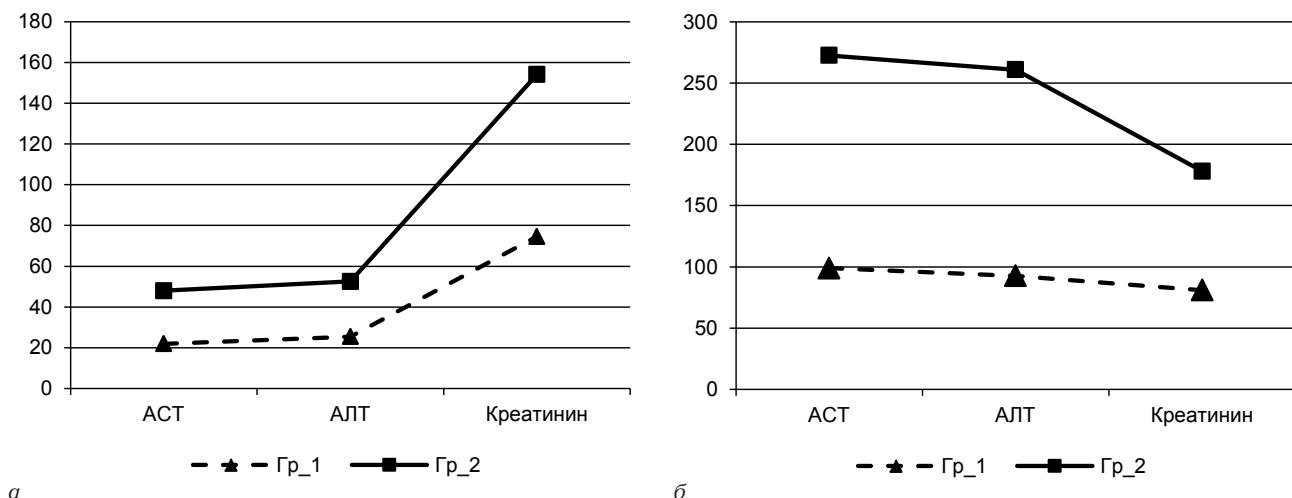


Рис. 2. Величины АЛТ, АСТ, креатинина у пациентов исследуемых групп до (а) и после (б) оперативного вмешательства
Fig. 2. Values of ALT, AST, creatinine in patients of the studied groups before (a) and after (b) surgery

Таблица 2

**Динамика некоторых биохимических показателей крови у больных исследуемых групп
после перенесенного бariatрического вмешательства**

Table 2

Dynamics of some biochemical blood parameters in patients of the studied groups after bariatric intervention

Параметр	Группа 1		p	Группа 2		p
	до операции	после операции		до операции	после операции	
АСТ, ед./л	22 [17,5;31]	99 [70;178]	<0,001	26 [16;35]	173,5 [105,5;302]	<0,001
АЛТ, ед./л	25,5 [17,4;47,5]	92,6 [67;195,8]	<0,001	27 [17;39]	168,3 [116,4;342,8]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	70 [64;77]	81 [70;88]	<0,001	75 [66;83]	97 [85;121]	<0,001
Мочевина, ммоль/л	4,2 [3,8;5,2]	4,2 [3,3;4,7]	>0,05	4,4 [3,9;5,3]	5,1 [4,4;7,1]	<0,05
Калий, ммоль/л	4,5 [4,2;4,9]	4,6 [4,1;4,8]	>0,05	4,6 [4,1;4,8]	4,1 [3,9;4,4]	<0,01

Таблица 3

Распределение сопутствующих заболеваний в группах

Table 3

Distribution of concomitant diseases in groups

	Группа 1	Группа 2	χ^2	p
Сахарный диабет II типа, n (%)	10 (28,5)	7 (30,4)	0,14	0,708
Артериальная гипертензия, n (%)	24 (68,6)	21 (100)	6,34	0,012
Бронхиальная астма, n (%)	4 (11,4)	2 (9,5)	0,05	0,824
Тромбоз глубоких вен, n (%)	3 (8,6)	2 (9,5)	0,13	0,717
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, n (%)	16 (45,7)	12 (57,1)	0,31	0,581
Гепатоз, n (%)	31 (88,6)	19 (90,4)	0,05	0,824
Курение, n (%)	11 (31,4)	9 (42,8)	0,33	0,565

Развитие респираторных осложнений значительно увеличивает сроки госпитализации, стоимость лечения и частоту периоперационной летальности [12], а у пациентов с СОАС они развиваются в 2 раза чаще, чем у остальных [13]. Острая гипоксия и гиперкапния стимулируют эндотелин и вазопрессин, увеличивающие тонус сосудов у пациентов с СОАС. При этом хроническая гипоксемия вызывает снижение продукции простациклина, простагландина E2 и оксида азота. Указанные факторы лежат в основе

вазоконстрикции легочных сосудов, способствуя развитию легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка [14]. У больных с СОАС транзиторная гипоксемия сопровождается гиперкапнией, и, хотя повышение pCO_2 само по себе не является признаком СОАС, стойкое повышение pCO_2 позволяет говорить о сопутствующем синдроме гиповентиляции, что требует немедленного начала неинвазивной вентиляции легких. Причины развития гиповентиляции у «бариатрических» пациентов

Таблица 4

Различия в уровнях pCO_2 и некоторых биохимических показателях крови у больных обследованных групп в послеоперационном периоде

Table 4

Differences in the levels of pCO_2 and some biochemical blood parameters in patients of the examined groups in the postoperative period

Параметр	Группа 1	Группа 2	p
Первые 2 ч послеоперационного периода			
pCO_2 арт. крови, ммHg	(41,9±6,0)	(46,9±5,9)	<0,05
2–12 ч послеоперационного периода			
АСТ, ед./л	99 [70; 178]	173,5 [105,5; 302]	<0,05
АЛТ, ед./л	92,6 [67; 195,8]	168,3 [116,4; 342,8]	<0,01
Креатинин, мкмоль/л	81 [70; 88]	97 [85; 121]	<0,01
Мочевина, ммоль/л	4,2 [3,3; 4,7]	5,2 [4,4; 7,1]	<0,01
Калий, ммоль/л	4,6 [4,4; 4,7]	4,1 [3,9; 4,4]	<0,05

могут быть различными — это и предшествующий синдром гиповентиляции, ассоциированный с ожирением, и ухудшение функции диафрагмы в послеоперационном периоде, и сопутствующие нарушения бронхиальной проходимости. Так, если у пациента с СОАС имеют место бронхолегочные заболевания (например, СОАС и хроническая обструктивная болезнь легких встречаются у 1 % взрослых), степень ночной гипоксемии и гиперкарпии усиливается [15]. В нашем исследовании пациенты с СОАС исходно характеризовались более выраженным рестриктивными нарушениями функции внешнего дыхания, что, по-видимому, и определило наличие у них более выраженных изменений газового состава артериальной крови после операции.

СОАС во сне значительно способствует развитию артериальной гипертензии независимо от всех сопутствующих факторов риска, как показали Р. Lavie et al. [16]. Многомерный анализ смертности у пациентов с апноэ во сне показал, что артериальная гипертензия является значимым независимым предиктором сердечно-легочной смертности у этих пациентов. Таким образом, влияние СОАС на развитие артериальной гипертензии значимо ухудшает прогноз. В нашем исследовании у всех пациентов со среднетяжелой степенью СОАС имелась артериальная гипертензия, что указывает на непосредственную взаимосвязь этих двух состояний, совокупность которых могла повлиять на результаты послеоперационных лабораторных исследований и усугубить послеоперационное течение.

СОАС является независимым предиктором возникновения фибрилляции предсердий (ФП) и повышает риск развития послеоперационной ФП [5, 17]. Ишемические и метаболические изменения миокарда, системные последствия электролитного дисбаланса, возникающие в результате СОАС, тесно связаны с ФП [17]. В ряде работ по профилактике развития послеоперационной ФП указано значение калия <4,5 ммоль/л как порог повышения риска ФП [18–20]. Ни у кого из обследованных

нами пациентов не регистрировались пароксизмы послеоперационной ФП. Однако у $\frac{1}{4}$ пациентов со среднетяжелой формой СОАС отмечалось достоверное снижение калия ниже 4,5 ммоль/л в послеоперационном периоде, несмотря на проводимую профилактику гипокалиемии у всех обследованных лиц. Учитывая результаты других исследователей, можно рассматривать данный факт как возможный предиктор развития пароксизма ФП.

СОАС играет свою значимую роль в механизме повреждения печени у лиц с ожирением [21, 22]. Частота гипоксического гепатита (ГГ) среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии колеблется в пределах 0,9–22 % и более [23]. В нашем исследовании наблюдалось умеренное нарастание аминотрансфераз в 1-е же сутки послеоперационного периода (АСТ>АЛТ), что отмечалось у большинства пациентов, но у пациентов с ИАГ>15/ч данные изменения были значительно более выраженными, что предполагает влияние СОАС на развитие ГГ вне зависимости от имеющегося гепатоза.

В нашей работе значения креатинина и мочевины у пациентов со среднетяжелым СОАС в послеоперационном периоде были значительно выше. Следует обратить внимание на то, что имеются данные о влиянии СОАС и на риск развития острого почечного повреждения (ОПП) в раннем послеоперационном периоде [25]. Уровень креатинина в исследовании [24] достоверно влиял на сроки пребывания в стационаре у бariatрических пациентов и ассоциировался с тяжестью СОАС.

В настоящий момент мировое медицинское сообщество создает алгоритмы ведения бariatрических пациентов с СОАС в периоперационном периоде, которые включают в себя предоперационный скрининг и обследование, специальную подготовку, тщательный респираторный мониторинг [26, 29–31]. В ряде обзоров подчеркивается значение предоперационной диагностики, ведения и лечения СОАС еще на амбулаторном этапе ведения пациентов с ожирением [4].

Наличие СОАС, повышенного ИМТ и значимой степени по шкале Маллампatti существенно увеличивают трудность масочной вентиляции и выбора параметров интраоперационной механической вентиляции, необходимых для уменьшения риска развития послеоперационных дыхательных осложнений [27, 28]. A. Hetzenecker et al. [3] в стандартах ведения пациентов с СОАС 2018 г. рекомендуют оценивать перед хирургическим вмешательством наличие данного синдрома и предпринять соответствующие меры безопасности в рамках интубации и послеоперационного мониторинга. Однако оптимальная стратегия интраоперационной вентиляции при бariatрических операциях в настоящее время не определена [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что у лиц с ожирением и среднетяжелым СОАС чаще отмечались рестриктивные изменения функции внешнего дыхания, что, по-видимому, определило развитие гиперкапнии в 1-е сутки после операции. Другими особенностями этих пациентов были более выраженная гиперферментемия (АЛТ, АСТ) и повышение уровня азотистых оснований в послеоперационном периоде. У этой же категории пациентов чаще отмечалась гипокалиемия, что предполагает повышенный риск развития послеоперационной ФГ. Таким образом, наличие у пациента СОАС средней или тяжелой степени является независимым фактором высокого послеоперационного риска. У пациентов, направленных на бariatрическое вмешательство, заблаговременное выявление СОАС позволило вовремя начать специализированное лечение (в виде превентивной респираторной поддержки) и, таким образом, снизить риски развития послеоперационной органной дисфункции, респираторных и сердечно-сосудистых осложнений, а также сократить сроки пребывания в реанимационном отделении и стационаре.

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. Bazurro S., Ball L., Pelosi P. Perioperative management of obese patient // Curr. Opin. Crit. Care. – 2018. – Vol. 24, № 6. – P. 560–567. Doi: 10.1097/MCC.0000000000000555.
2. Deflandre E., Piette N., Bonhomme V. et al. Comparison of clinical scores in their ability to detect hypoxemic severe OSA patients // PLoS ONE. – 2018 – Vol. 13, № 5. – P. 1–11. Doi: 10.1371/journal.pone.0196270.
3. Hetzenecker A., Fisser C., Stadler S. et al. Schlaflapnoe // Dtsch Med Wochenschr. – 2018. – Vol. 143, № 20. – P. 1466–1471. Doi: 10.1055/a-0623-1283.
4. Skues M. Perioperative management of the obese ambulatory patient // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2018 – Vol. 31, № 6. – P. 693–699. Doi: 10.1097/ACO.0000000000000662
5. Скворцова Р.Д., Казаченко А. А., Кулаков А. Н. и др. Синдром обструктивного апноэ во сне у лиц после коронарного шунтирования с пароксизмами фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде: первые результаты исследования // Креативная кардиология. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 120–129. Doi: 10.24022/1997-3187-2018-12-2-120-129.
6. Suen C., Ryan C., Mubashir T. et al. Sleep study and oximetry parameters for predicting postoperative complications in patients with OSA // Chest. – 2019. – Vol. 155(4):855–867. Doi: 10.1016/j.chest.2018.09.030.
7. Nagappa M., Ho G., Patra J. et al. Postoperative outcomes in obstructive sleep apnea patients undergoing cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of comparative studies // Anesth Analg. – 2017. – Vol. 125, № 6. – P. 2030–2037. Doi: 10.1213/ANE.0000000000002558.
8. Christel A. L. de Raaff, Marguerite A. W. Gorter-Stam, Nico de Vries. et al. Perioperative management of obstructive sleep apnea in bariatric surgery: a consensus guideline // Surg. Obes. Relat. Dis. – 2017. – Т. 13, № 7. – С. 1095–1109. Doi: 10.1016/j.soird.2017.03.022.
9. Чижкова О. Ю. Значение обструктивных апноэ сна в развитии метаболического синдрома и ожирения // Вестн. Северо-Западного гос. мед. ун-та им И. И. Мечникова. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 49–52. Doi: 10.17816/mechnikov201911249-52.
10. Hafeez K., Tuteja A., Singh M. et al. Postoperative complications with neuromuscular blocking drugs and/or reversal agents in obstructive sleep apnea patients: a systematic review // BMC Anesthesiol. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 91. Doi: 10.1186/s12871-018-0549-x.
11. Memtsoudis S., Cozowicz C., Nagappa M. et al. Society of anesthesia and sleep medicine guideline on intraoperative management of adult patients with obstructive sleep apnea // Anesth. Analg. – 2018. – Vol. 127, № 4. – P. 967–987. Doi: 10.1213/ANE.0000000000003434.
12. Nagappa M., Subramani Y., Chung F. Best perioperative practice in management of ambulatory patients with obstructive sleep apnea // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2018. – Vol. 31, № 6. – P. 700–706. Doi: 10.1097/ACO.0000000000000661.
13. Hwu D., Lin K. Der., Lin K. et al. The association of obstructive sleep apnea and renal outcomes - A systematic review and meta-analysis // BMC Nephrol. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 1–10. Doi: 10.1186/s12882-017-0731-2.
14. Горбунова М. В., Бабак С. Л., Маягин А. Г. Современный алгоритм диагностики и лечения кардиоваскулярных и метаболических нарушений у пациентов с обструктивным апноэ сна // Лечебное дело. – 2019. – № 1. – С. 20–29. Doi: 10.24411/2071-5315-2019-12086.
15. Lee R., McNicholas W. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 79–83. Doi: 10.1097/MCP.0b013e32834317bb.
16. Lavie P., Herer P., Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: Population

- study // Br. Med. J. – 2000. – Vol. 320, № 7233. – P. 479–482. Doi: 10.1136/bmj.320.7233.479.
17. Gami A., Hodge D., Herges R. et al. Obstructive sleep apnea, obesity and the risk of incident atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 5. – P. 0–6. Doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.060.
18. Howitt S., Grant S., Campbell N. et al. Are serum potassium and magnesium levels associated with atrial fibrillation after cardiac surgery? // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2020. – Vol. 34, № 5. – P. 1152–1159. Doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.045.
19. Lee J., Jang I. Predictors affecting postoperative atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft // Clin. Nurs. Res. – 2018. – Vol. 29, № 8. – P. 543–550. Doi: 10.1177/1054773818809285.
20. Raiten J., Ghadimi K., Augoustides J. et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: Clinical update on mechanisms and prophylactic strategies // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 806–816. Doi: 10.1053/j.jvca.2015.01.001.
21. Zhang L., Zhang X., Meng H. et al. Obstructive sleep apnea and liver injury in severely obese patients with nonalcoholic fatty liver disease // Sleep Breath. – 2020. – Vol. 24, № 4. – P. 1515–1521. Doi: 10.1007/s11325-020-02018-z.
22. Maâlej S., Jedidi S., Hannachi H. et al. Prevalence and risk factors for fatty liver in Tunisian adults with obstructive sleep apnea // Rev. Mal. Respir. – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 8–14. Doi: 10.1016/j.rmr.2019.11.643.
23. Искаков Б. С., Енокян С. Г., Кенжебаев А. М. и др. Гипоксический гепатит: трудности диагностики и проблемы лечения (обзор литературы) // Вестн. КазНМУ. – 2013. – № 4-2. – С. 150–155.
24. Jonsson A., Lin E., Patel L. et al. Barriers to enhanced recovery after surgery after laparoscopic sleeve gastrectomy // J. Am. Coll. Surg. – 2018. – Vol. 226, № 4. – P. 605–613. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.028.
25. Dou L., Lan H., Reynolds D. et al. Association between obstructive sleep apnea and acute kidney injury in critically ill patients: A propensity-matched study // Nephron. – 2017. – Vol. 135, № 2. – P. 137–146. Doi: 10.1159/000453367.
26. Hauk L. Undiagnosed obstructive sleep apnea in the perioperative patient // AORN J. – 2018. – Vol. 108, № 4. – P. 7–9. Doi: 10.1002/aorn.12408.
27. Tuncali B., Özvardar Pekcan Y., Ayhan A. et al. Retrospective evaluation of patients who underwent laparoscopic bariatric surgery // Turk. Anesteziyoloji ve Reanimasyon. Dern. Derg. – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 297–304. Doi: 10.5152/TJAR.2018.72687.
28. Ball L., Hemmes S., Serpa Neto A. et al. Intraoperative ventilation settings and their associations with postoperative pulmonary complications in obese patients // Br. J. Anaesth. – 2018. – Vol. 121, № 4. – P. 899–908. Doi: 10.1016/j.bja.2018.04.021.
29. Восканян А., Восканян А. Г. Бронхиальная астма // Международ. журн. эксперимент. образования. – 2010. – № 11. – С. 22–23.
30. GOLD. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention: a guide for health care professionals // Glob. Initiat. Chronic. Obstr. Lung. Dis. Inc. – 2018. – Vol. 1, № 1. – P. 3–14. Doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
31. Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention // Glob. Initiat. Asthma. – 2019. – P. 1–32.
- their ability to detect hypoxemic severe OSA patients // PLoS ONE 2018;13(5):1–11. Doi: 10.1371/journal.pone.0196270.
3. Hetzenrecker A., Fisser C., Stadler S., Arzt M., Herzer-krankung K. Schlapapnoe // Dtsch Med Wochenschr 2018; 143(20):1466–1471. Doi: 10.1055/a-0623-1283.
4. Skues M. Perioperative management of the obese ambulatory patient // Curr Opin Anaesthesiol. 2018;31(6):693–699. Doi: 10.1097/ACO.0000000000000662.
5. Skvortsova R. D., Kazachenko A. A., Kulikov A. N., Khubulava G. G., Kuchmin A. N., Potapov E. A. Patients with obstructive sleep apnea syndrome after coronary artery bypass grafting with paroxysms of atrial fibrillation in postoperative period: the first results of study // Creative Cardiology. 2018;12(2):120–129. (In Russ.). Doi: 10.24022/1997-3187-2018-12-2-120-129.
6. Suen C., Ryan C., Mubashir T. et al. Sleep study and oximetry parameters for predicting postoperative complications in patients with OSA // Chest. 2019;155(4):855–867. Doi: 10.1016/j.chest.2018.09.030.
7. Nagappa M., Ho G., Patra J. et al. Postoperative outcomes in obstructive sleep apnea patients undergoing cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of comparative studies // Anesth Analg. 2017;125(6):2030–2037. Doi: 10.1213/ANE.0000000000002558.
8. Christel A. L. de Raaff, Marguerite A. W. Gorter-Stam, Nico de Vries. et al. Perioperative management of obstructive sleep apnea in bariatric surgery: a consensus guideline // Surg Obes Relat Dis. 2017;13(7):1095–1109. Doi: 10.1016/j.sobard.2017.03.022.
9. Chizhova O. Yu. The role of obstructive sleep apnea in the development of metabolic syndrome and obesity // Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 2019;11(2):49–52. (In Russ.). Doi: 10.17816/mechnikov201911249-52.
10. Hafeez K., Tuteja A., Singh M. et al. Postoperative complications with neuromuscular blocking drugs and / or reversal agents in obstructive sleep apnea patients: a systematic review // BMC Anesthesiol. 2018;18(1):91. Doi: 10.1186/s12871-018-0549-x.
11. Memtsoudis S., Cozowicz C., Nagappa M. et al. Society of anesthesia and sleep medicine guideline on intraoperative management of adult patients with obstructive sleep apnea // Anesth Analg. 2018;127(4):967–987. Doi: 10.1213/ANE.0000000000003434.
12. Nagappa M., Subramani Y., Chung F. Best perioperative practice in management of ambulatory patients with obstructive sleep apnea // Curr Opin Anaesthesiol. 2018;31(6):700–706. Doi: 10.1097/ACO.0000000000000661.
13. Hwu D., Lin K. Der, Lin K., Lee Y., Chang Y. The association of obstructive sleep apnea and renal outcomes – A systematic review and meta-analysis // BMC Nephrol. 2017;18(1):1–10. Doi: 10.1186/s12882-017-0731-2.
14. Gorbunova M. V., Babak S. L., Malyavin A. G. Modern Algorithm for the Diagnosis and Treatment of Cardiovascular and Metabolic Disorders in Patients with Obstructive Sleep Apnea // Journal of General Medicine. 2019;(1):20–29. Doi: 10.24411/2071-5315-2019-12086.
15. Lee R., McNicholas W. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients // Curr Opin Pulm Med. 2011;17(2):79–83. Doi: 10.1097/MCP.0b013e32834317bb.
16. Gami A., Hodge D., Herges R. et al. Obstructive sleep apnea, obesity and the risk of incident atrial fibrillation // J Am Coll Cardiol. 2007;49(5):0–6. Doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.060.
17. Lavie P., Herer P., Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: Population study // Br Med J 2000;320(7233):479–482. Doi: 10.1136/bmj.320.7233.479.

REFERENCES

1. Bazurro S., Ball L., Pelosi P. Perioperative management of obese patient // Curr Opin Crit Care 2018;24(6):560–567. Doi: 10.1097/MCC.0000000000000555.
2. Deflandre E., Piette N., Bonhomme V., Degey S., Cambon L., Poirrier R. et al. Comparison of clinical scores in

18. Howitt S., Grant S., Campbell N., Malagon I., McCollum C. Are serum potassium and magnesium levels associated with atrial fibrillation after cardiac surgery? // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(5):1152–1159. Doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.045.
19. Lee J., Jang I. Predictors affecting postoperative atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft // *Clin Nurs Res.* 2018;29(8):543–550. Doi: 10.1177/1054773818809285.
20. Raiten J., Ghadimi K., Augoustides J. et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: Clinical update on mechanisms and prophylactic strategies // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(3):806–816. Doi: 10.1053/j.jvca.2015.01.001.
21. Zhang L., Zhang X., Meng H., Li Y., Han T., Wang C. Obstructive sleep apnea and liver injury in severely obese patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Sleep Breath.* 2020;24(4):1515–1521. Doi: 10.1007/s11325-020-02018-z.
22. Maâlej S., Jedidi S., Hannachi H. et al. Prevalence and risk factors for fatty liver in Tunisian adults with obstructive sleep apnea // *Rev Mal Respir.* 2020;37(1):8–14. Doi: 10.1016/j.rmr.2019.11.643.
23. Iskakov B., Enokyan S., Kenzhebayev A., Tokhtarov B., Murtaslieva T. Hypoxic hepatitis: difficulties of diagnostics and treatment problem (literature review) // *Vestnik KazNNU.* 2013;(4-2):150–155. (In Russ.).
24. Jonsson A., Lin E., Patel L. et al. Barriers to enhanced recovery after surgery after laparoscopic sleeve gastrectomy // *J Am Coll Surg.* 2018;226(4):605–613. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.028.
25. Dou L., Lan H., Reynolds D. et al. Association between obstructive sleep apnea and acute kidney injury in critically ill patients: A propensity-matched study // *Nephron.* 2017;135(2):137–146. Doi: 10.1159/000453367.
26. Hauk L. Undiagnosed obstructive sleep apnea in the perioperative patient // *AORN J* 2018;108(4):7–9. Doi: 10.1002/aorn.12408.
27. Tuncali B., Özvardar Pekcan Y., Ayhan A., Erol V., Han Yilmaz T., Kayhan Z. Retrospective evaluation of patients who underwent laparoscopic bariatric surgery // *Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dern Derg.* 2018;46(4):297–304. Doi: 10.5152/TJAR.2018.72687.
28. Ball L., Hemmes S., Serpa Neto A. et al. Intraoperative ventilation settings and their associations with postoperative pulmonary complications in obese patients // *Br J Anaesth.* 2018;121(4):899–908. Doi: 10.1016/j.bja.2018.04.021.
29. Voskanyan A., Voskanyan A. G. Bronchial asthma // *International Journal of Experimental Education.* 2010;(11):22–23. (In Russ.).
30. GOLD. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention: a guide for health care professionals // *Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis Inc.* 2018;1(1):3–14. Doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
31. Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention // *Glob Initiat Asthma.* 2019;1–32.

Информация об авторах

Сквортsova Руфь Дмитриевна, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, зав. отделением респираторной терапии НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9523-2749; **Павлова Виктория Александровна**, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г. Ф. Ланга с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8479-0331; **Anisimova Kristina Aleksandrovna**, врач-хирург хирургического отделения № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6042-322X; **Popova Kristina Aigaronvna**, врач-терапевт, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7531-1925; **Обухова Анна Алексеевна**, аспирант кафедры функциональной диагностики, врач функциональной диагностики отдела функциональной диагностики 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4818-9255; **Казаченко Александр Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4578-7893; **Рабик Юлия Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики, зав. отделением функциональной диагностики № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7114-8489; **Баландов Станислав Георгиевич**, кандидат медицинских наук, зав. хирургическим отделением № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5306-5332; **Васильевский Дмитрий Игоревич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7283-079X; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, зам. главного врача клиники по терапии, руководитель отдела клинической физиологии и функциональной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4544-2967.

Information about authors

Skvortsova Ruf D., Cardiologist, Physician of Functional Diagnostics, Head of the Department of Respiratory Therapy of the Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9523-2749; **Pavlova Viktoriya A.**, Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy with a course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics named after G.F. Lang with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8479-0331; **Anisimova Kristina A.**, Surgeon of the Surgical Department № 2, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6042-322X; **Popova Kristina A.**, Medical Practitioner, Physician of Functional Diagnostics of the Functional Diagnostics Department № 2, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7531-1925; **Obukhova Anna A.**, Postgraduate Student of the Department of Functional Diagnostics, Doctor of Functional Diagnostics of the Department of Functional Diagnostics 2, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4818-9255; **Kazachenko Aleksandr A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4578-7893; **Rabik Yuliya D.**, Cand. of Sci. (Med.), Physician of Functional Diagnostics, Head of the Department of Functional Diagnostics № 2, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7114-8489; **Balandov Stanislav G.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department № 2 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5306-5332; **Vasilevsky Dmitri I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7283-079X; **Kulikov Aleksandr N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician of the Clinic for Therapy, Head of the Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4544-2967.



© CC ① Коллектив авторов, 2021

УДК 616.37-002-036.11-08

DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-30-38

**Т. О. Никитина*, А. Ю. Корольков, А. А. Смирнов, Д. Н. Попов, М. М. Саадулаева,
С. Ф. Багненко**

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

ОДНОЭТАПНЫЙ И ДВУХЭТАПНЫЙ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО БИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА: ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Поступила в редакцию 24.11.2021 г.; принята к печати 06.12.2021 г.

Резюме

Цель — улучшить результаты лечения пациентов с острым билиарным панкреатитом при сочетанном холецистохоледохолитиазе.

Методы и материалы. В период с 2017 по 2021 г. были пролечены 133 пациента с острым билиарным панкреатитом при сочетанном холецистохоледохолитиазе. Пациентам с легкой и средней степенью тяжести острого билиарного панкреатита выполняли одноэтапные хирургические вмешательства (лапароскопическую холецистэктомию и эндоскопическую папиллосфинктеротомию) и двухэтапные (эндоскопическую папиллосфинктеротомию с отсроченной лапароскопической холецистэктомией). При тяжелом остром билиарном панкреатите выполняли эндоскопическую папиллосфинктеротомию со стентированием общего желчного и главного панкреатического протоков и без стентирования. Для оценки эффективности различных хирургических вмешательств был произведен сравнительный анализ в группах.

Результаты. У пациентов с легкой и средней степенью тяжести острого билиарного панкреатита отмечались лучшие результаты в группе одноэтапных хирургических вмешательств, а в группе пациентов с тяжелым острым билиарным панкреатитом — у тех, кому выполняли эндоскопическую папиллосфинктеротомию, дополненную стентированием общего желчного и главного панкреатического протоков.

Заключение. Выполнение одноэтапных хирургических вмешательств — лапароскопической холецистэктомии и эндоскопической папиллосфинктеротомии — показано при остром билиарном панкреатите легкой и средней степени тяжести, поскольку данная тактика предотвращает развитие осложнений, характерных для двухэтапного лечения. При выполнении одноэтапных вмешательств достоверно сокращаются сроки пребывания пациентов в стационаре, снижаются экономические затраты на лечение. Двухэтапный подход оправдывает себя при остром билиарном панкреатите тяжелой степени, однако, чтобы уменьшить число осложнений, связанных с ожиданием выполнения холецистэктомии, эндоскопическую папиллосфинктеротомию с литоэкстракцией необходимо дополнять стентированием общего желчного и главного панкреатического протоков.

Ключевые слова: острый билиарный панкреатит, холецистохоледохолитиаз, лапароскопическая холецистэктомия, эндоскопическая папиллосфинктеротомия

Для цитирования: Никитина Т. О., Корольков А. Ю., Смирнов А. А., Попов Д. Н., Саадулаева М. М., Багненко С. Ф. Одноэтапный и двухэтапный подходы в лечении острого билиарного панкреатита: показания и противопоказания. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(3):30–38. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-30-38.

*Автор для связи: Татьяна Олеговна Никитина, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dr.nikitina11@yandex.ru.

Tatiana O. Nikitina*, Andrey I. Korolkov, Aleksandr A. Smirnov, Dmitrii N. Popov, Marina M. Saadylaeva, Sergey F. Bagnenko

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

SINGLE-STAGE AND TWO-STAGE APPROACHES IN THE MANAGEMENT OF ACUTE BILIARY PANCREATITIS: INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS

Received 24.11.2021; accepted 06.12.2021

Summary

The **objective** was to improve the management of patients with acute biliary pancreatitis against the background of cholecystocholedocholithiasis.

Methods and materials. 133 patients with acute biliary pancreatitis against the background of cholecystocholedocholithiasis were treated between 2017 and 2021 years. Patients suffering from mild and moderately severe acute biliary pancreatitis underwent single-step (laparoscopic cholecystectomy with endoscopic papillotomy) or two-step (endoscopic papillotomy with delayed laparoscopic cholecystectomy) surgical interventions. Patients with severe acute pancreatitis underwent endoscopic papillotomy with or without common bile duct and pancreatic duct stenting. The comparative analysis was made to estimate the efficiency of different surgical interventions in different groups of patients.

Results. Patients with mild or moderately severe acute biliary pancreatitis showed better outcomes after single-step surgical intervention. Patients with severe acute biliary pancreatitis – after endoscopic papillotomy with common bile duct and pancreatic duct stenting.

Conclusion. Single-step surgical interventions (laparoscopic cholecystectomy with endoscopic papillotomy) are shown for patients with mild or moderately severe acute biliary pancreatitis, because this approach helps to preserve the complications, specific for two-step interventions. The single-step approach authentically helps to decrease the duration of hospital stay and reduce treatment costs. The two-step approach is shown for patients with severe acute biliary pancreatitis, but endoscopic papillotomy with lithoextraction should be supplemented by common bile duct and pancreatic duct stenting, in order to reduce the number of complications associated with delayed cholecystectomy.

Keywords: acute biliary pancreatitis, cholecystocholedocholithiasis, laparoscopic cholecystectomy, endoscopic papillotomy

For citation: Nikitina T. O., Korolkov A. U., Smirnov A. A., Popov D. N., Saadylaeva M. M., Bagnenko S. F. Single-stage and two-stage approaches in the management of acute biliary pancreatitis: indications and contraindications. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(3):30–38. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-30-38.

*Corresponding author: Tatiana O. Nikitina, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dr.nikitina11@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Острый билиарный панкреатит (ОБП) – трудноизлечимое заболевание с непредсказуемым характером течения, смертность от которого составляет 15–30 % [1]. Основной этиологической причиной развития ОБП является желчнокаменная болезнь (ЖКБ), на долю которой приходится до 75 % случаев [2, 3].

В последние десятилетия во всем мире наблюдается тенденция к увеличению частоты развития ОБП в результате роста заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ) [4]. Так, частота развития ОБП у пациентов с ЖКБ, по данным ряда авторов, составляет от 25 до 90 % [5].

Выделение ОБП в отдельную этиологическую группу носит практический характер, поскольку именно генез заболевания определяет стратегию и тактику лечения данной категории больных.

Главную роль в развитии ОБП играет обструкция внепеченочных желчных протоков билиарными конкрементами, с развитием внутрипротоковой гипертензии. Возможно спонтанное устранение обструкции и выздоровление пациента, однако, если причина не устранена, у 20 % больных наблюдается быстрое прогрессирование ОБП с развитием панкреонекроза, а также возникновением гнойных осложнений [6].

Важное значение в комплексном лечении больных с ОБП имеют создание благоприятных условий оттока панкреатического сока, устранение внутрипротоковой гипертензии и сохранение не поврежденной паренхимы поджелудочной железы. Одним из эффективных методов, широко применяющихся для решения вышеописанных проблем, является эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) [7, 8]. При ОБП, развившемся на фоне вклиниченного конкремента большого duodenального сосочка (БДС), независимо от степени тяжести панкреатита, показано экстренное оперативное вмешательство. Выполненная в течение 1–2 ч ЭПСТ с литоэкстракцией имеет выраженный положительный эффект в лечении данной категории больных, в том числе и у пациентов с деструктивными формами панкреатита [9]. Однако при этом у пациентов с сочетанным холецистохоледохолитиазом, даже после выполнения ЭПСТ, не устраняется этиологическая причина ОБП – желчнокаменная болезнь.

Поэтому после купирования первого приступа в 25–61 % случаев возникает рецидив ОБП, а также различные осложнения ЖКБ, такие как острый калькулезный холецистит, холедохолитиаз, механическая желтуха и холангит, следовательно, окончательным методом лечения ОБП, развившимся при сочетанном холецистохоледохолитиазе,

является холецистэктомия, проводимая, в первую очередь, для предотвращения вышеописанных осложнений [3, 10].

Несмотря на это, предметами продолжающихся дискуссий остаются вопрос о сроках выполнения холецистэктомии и определение возможности выполнить ее у пациентов с клинически разной степенью тяжести ОБП.

Так, для пациентов с тяжелым ОБП существуют четко установленные критерии выполнения холецистэктомии. В связи с наличием органной дисфункции выполнение радикальных операций на желчевыводящих путях противопоказано и откладывается на срок не ранее чем через 6 недель после выписки пациентов из стационара [11].

Спорным остается вопрос о сроках выполнения холецистэктомии у пациентов с легким и средней степенем тяжести ОБП.

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы, временной интервал безопасно выполненной холецистэктомии у данной группы больных находится в пределах от 2 до 30 суток [12].

Причина такого разброса во времени объясняется тем, что многие авторы опасаются развития интраоперационных осложнений, связанных с отеком в области гепатодуоденальной зоны, и откладывают выполнение оперативного вмешательства на более длительный срок. Однако, в свою очередь, сталкиваются с повторными госпитализациями пациентов, у которых в период ожидания плановой холецистэктомии возникает рецидив панкреатита, а также осложнения, связанные с ЖКБ.

Ранее считалось, что выполнять холецистэктомию целесообразно после купирования явлений ОБП. Так, большинство авторов публикаций 1980–2000 гг. придерживаются тактики двухэтапных оперативных вмешательств, согласно которой, первым этапом выполняется дренирование желчевыводящих протоков, а вторым этапом – отсроченная холецистэктомия, выполненная не ранее чем через 4–6 недель после проведения консервативной терапии [13, 14].

По мере развития и совершенствования методик малоинвазивных вмешательств сроки выполнения холецистэктомии постепенно стали сокращаться. Уже в 2000–2010 гг. холецистэктомию выполняли не позднее 2–4 недель после проведения ЭПСТ с литоэкстракцией и выписки больных из стационара [15, 16].

Наряду с этим, стали появляться публикации [17, 18], в которых отмечался повышенный риск рецидива острого панкреатита и развития осложнений, связанных с ЖКБ, в период ожидания плановой холецистэктомии.

Так, K. Ito et al. [19] отметили, что существует повышенный риск рецидива ОБП в течение 2–4 недель после выписки. По данным исследования, процент возникновения рецидива острого билиарного панкреатита составил 13,4 %. В общей

сложности 12,5 % рецидивов произошли в течение 1 недели, 31,3 % возникли в течение 2 недель, и половина из них – в течение 4 недель после выписки.

В исследовании, проведенном M. Vethrus [20], выявлено, что вероятность рецидива ОБП без выполнения холецистэктомии составляет 33 %.

M. Johnstone et al. [21] в своей работе сделали акцент на структуру осложнений, которые возникали в период ожидания повторной госпитализации с целью выполнения плановой холецистэктомии. Так, было установлено, что у 22 % пациентов возникли осложнения, которые потребовали повторной госпитализации в хирургический стационар. Из них у 12 % пациентов возник рецидив ОБП, у 7 % – острый калькулезный холецистит, у 2 % пациентов – холедохолитиаз с развитием механической желтухи [21].

Учитывая эти данные, с целью уменьшения риска развития вышеописанных осложнений уже в 2010–2020 гг. сроки выполнения холецистэктомии сократились до 48–72 ч от момента выполнения ЭПСТ.

В метаанализе, выполненном N. Moody [22], который включал в себя пять рандомизированных исследований, было выявлено, что холецистэктомия, которая выполнялась в течение 48–72 ч, не только не увеличивает риск интраоперационных или послеоперационных осложнений, но и снижает частоту повторных госпитализаций по поводу рецидивирующих билиарных событий.

Так, в одном из наиболее крупных рандомизированных исследований, проведенных Shir Li Jee, B. Razman Jarmin [3], выявлено, что холецистэктомия, выполненная в течение 48–72 ч, у пациентов с легким ОБП статистически значимо уменьшает число осложнений в виде острого холецистита, острого билиарного панкреатита, желчной колики, холедохолитиаза, холангита, которые встречаются в 44 % случаев у пациентов, которым выполнялась отсроченная холецистэктомия. Также уменьшаются сроки общей продолжительности пребывания в стационаре, при этом между группами пациентов не выявлено никаких различий в отношении интраоперационных осложнений, степени конверсии на открытую операцию и ее продолжительности.

David W. da Costa, Stefan A. Bouwense [23] в своем исследовании выявили, что выполнение холецистэктомии до 48 ч от момента поступления пациента в стационар по поводу ОБП, достоверно снижает частоту возникновения рецидивирующих билиарных событий, которые в 17 % случаев возникали в группе отсроченных оперативных вмешательств, однако полностью не исключает возможность возникновения острого калькулезного холецистита, печеночной колики, холедохолитиаза после выполненной ЭПСТ, в период ожидания холецистэктомии [23].

Интересный факт отмечен в исследовании, проведенном Amy Hung [24], суть которого заключалась в том, что у 93,5 % пациентов, которым выполнялось двухэтапное оперативное лечение, на основании

гистологического исследования желчного пузыря были выявлены признаки острого холецистита.

Таким образом, несмотря на явные преимущества сокращения сроков выполнения холецистэктомии, всегда остается риск развития билиарных осложнений в период ожидания оперативного вмешательства.

Очевидным и единственным вариантом решения данной проблемы является «ликвидация» периода ожидания планового оперативного вмешательства путем выполнения одноэтапных оперативных вмешательств – ЭПСТ + ЛХЭ. С доказанной эффективностью данный способ широко применяется в качестве лечения различных вариантов сочетанного холецистохоледохолитиаза [25].

Цель исследования – улучшить результаты лечения пациентов с ОБП при сочетанном холецистохоледохолитиазе.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В период с 2017 по 2021 г. в клинике НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова были пролечены 103 пациента с ОБП легкой и средней степени тяжести, а также 30 пациентов с тяжелым ОБП, развившимся на фоне ЖКБ, хронического калькулезного холецистита, холедохолитиаза (вклиниченного конкремента БДС). Средний возраст пациентов составил (65,4±9,5) года.

Все пациенты поступили в экстренном порядке в течение первых 2 суток от начала заболевания.

Всем больным проводили комплексное обследование, которое включало в себя клинико-лабораторный минимум, а также такие инструментальные исследования, как ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с осмотром БДС, компьютерная томография органов брюшной полости (КТ ОБП), а также эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) по показаниям.

Критериями диагностики ОБП служило наличие следующих признаков:

1) клиническая картина, которая включала в себя боли опоясывающего характера в верхних отделах живота, тошноту, рвоту;

2) повышение уровня сывороточной амилазы;

3) наличие конкрементов в желчном пузыре и во внепеченочных желчных протоках, а также наличие изменений в структуре поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатке, выявленных на основании визуализирующих методов диагностики (УЗИ ОБП, КТ ОБП, ЭУС);

4) диагноз тяжелого панкреатита устанавливали на основании шкалы И. И. Джанелидзе (5 баллов и более), наличия персистирующей органной дисфункции по шкале SOFA (2 баллов и более).

У всех пациентов с ОБП оценку характера и динамики изменений поджелудочной железы, парапанкреатической клетчатки производили на основании данных КТ ОБП, которая выполнялась всем больным при поступлении, а также каждые 7–10 дней проводимого комплексного лечения.

Для оценки распространенности парапанкреатита использовали классификацию, разработанную в 1990 г. коллективом авторов панкреатологического отделения НИИ скорой помощи И. И. Джанелидзе во главе с А. Д. Толстым.

Несмотря на то, что данная классификация разработана для оценки распространенности гнойно-некротического парапанкреатита, она вполне успешно может быть использована для топической характеристики распространенности как ферментативного парапанкреатита, так и парапанкреатического инфильтрата [26].

Согласно данной классификации, парапанкреатит подразделяется следующим образом:

А – единичное парапанкреатическое жидкостное скопление;

В – множественные жидкостные скопления по периметру поджелудочной железы;

С – сливная форма без затеков;

Д – то же, что АВС, + 1 затек в отдаленную от поджелудочной железы зону (паранефрий, параколон и т. п.);

Е – обширное двустороннее поражение нескольких клетчаточных пространств.

Критериями включения в исследование служили наличие желчнокаменной болезни, хронического калькулезного холецистита, холедохолитиаза (вклиниченного конкремента БДС), ОБП. При этом в исследование включены пациенты с типом распространенности парапанкреатита А и В, у которых был диагностирован ОБП средней степени тяжести и типом парапанкреатита С, Д, Е в группе тяжелого ОБП.

Из исследования были исключены пациенты, у которых при поступлении был диагностирован острый калькулезный холецистит, холангит, билиарный сепсис, гнойно-некротический парапанкреатит и инфицированный панкреонекроз, а также пациенты со средней степенью тяжести ОБП, у которых, по данным КТ, имелся парапанкреатит (типы С, Д, Е), что, в свою очередь, из-за распространенности процесса делало невозможным выполнение одномоментных вмешательств.

У пациентов с легким или среднетяжелым ОБП выполняли следующие виды хирургических вмешательств: одноэтапные – ЛХЭ в сочетании с ЭПСТ – и двухэтапные – ЭПСТ с отсроченной ЛХЭ. При тяжелом ОБП выполняли ЭПСТ и ЭПСТ, дополненную стентированием ОЖП и ГПП.

Соответственно выполняемому виду хирургического вмешательства и тяжести ОБП пациенты были разделены на группы. В I группу включены пациенты с легким и среднетяжелым ОБП (объем поражения парапанкреальной клетчатки

у которых соответствовал типам А и В). Из них в Ia – те, кому выполняли одноэтапные вмешательства, – ЛХЭ + ЭПСТ, в Ib – двухэтапные – ЭПСТ с отсроченной ЛХЭ.

Во II группу включены пациенты с тяжелым ОБП (при этом объем поражения парапанкреальной клетчатки соответствовал типам С, D, E), из них в IIa – те, кому выполнялась только ЭПСТ, в IIb – ЭПСТ + стентирование ОЖП и ГПП.

По результатам лечения в I группе больных с легким и среднетяжелым панкреатитом были проанализированы следующие показатели: частота и характер ранних послеоперационных осложнений, частота и характер рецидивирующих билиарных событий, общее время оперативного вмешательства, летальность, длительность койко-дня, экономические затраты на лечение.

Всем пациентам проводили бактериологическое исследование желчи из желчного пузыря с использованием стандартных питательных сред и термостата Sanyo MIR-254, а также гистологическое исследование удаленного желчного пузыря.

Во II группе пациентов с тяжелым ОБП проанализированы частота и характер ранних послеоперационных осложнений, частота и характер рецидивирующих билиарных событий, летальность, длительность койко-дня, экономические затраты на лечение.

Для проведения транспапиллярных вмешательств использовали эндоскопическую видеосистему Olympus V-70. Стентирование ГПП выполняли панкреатическими стентами 5–7 Fr, длиной 5–7 см.

Статистический анализ полученных данных проводили в программах «Microsoft Excel 2020» и «StatPlus ver 6.7.2.0», для определения статистической значимости различия использовали t-критерий Стьюдента ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включены 133 пациента. В I группу включены 103 пациента с ОБП легкой и средней степени тяжести ОБП. В Ia подгруппу – 54 (52,4 %) пациента, которым выполняли одноэтапные хирургические вмешательства – ЛХЭ + ЭПСТ; в подгруппу Ib включены 49 (47,6 %) пациентов, которым выполняли двухэтапные оперативные вмешательства – ЭПСТ и отсроченная ЛХЭ. Большинство случаев острого билиарного панкреатита протекало в легкой степени – 61 (59,2 %) пациент, со средней степенью тяжести было 42 (40,8 %) пациента. Среди пациентов подгруппы Ia 35 (64,8 %) пациентов с легкой степенью тяжести ОБП и 19 (35,2 %) пациентов – со средней. Среди пациентов подгруппы Ib 26 (53,1 %) – с легкой степенью тяжести ОБП и со средней – 23 (46,9 %).

В зависимости от объема поражения парапанкреальной клетчатки, пациенты были разделены на группы. Поражение парапанкреальной клетчатки наблюдалось у 16 (38,1 %) больных I группы,

имеющих среднюю степень тяжести ОБП. Из них у 7 (36,8 %) пациентов подгруппы Ia и у 9 (39,1 %) – подгруппы Ib. Так, из 7 (36,8 %) больных подгруппы Ia единичные жидкостные парапанкреатические скопления (группа A) были выявлены у 4 (57,1 %) больных, а множественные жидкостные скопления по периметру поджелудочной железы (группа B) выявлены у 3 (42,9 %). Из 9 (39,1 %) больных подгруппы Ib единичные жидкостные парапанкреатические скопления (группа A) были выявлены у 4 (44,4 %) больных, а множественные жидкостные скопления по периметру поджелудочной железы (группа B) – у 5 (55,6 %). По данным признакам группы были однородны, что подтверждается отсутствием статистически достоверной разницы в процентном соотношении ($p > 0,05$)

Во II группу пациентов с тяжелым ОБП включены 30 пациентов. В подгруппу IIa включены 17 (56,7 %) пациентов, которым выполнялось только ЭПСТ, в подгруппу IIb – 13 (43,3 %) пациентов, которым ЭПСТ дополнялось стентированием ГПП и ОЖП.

В зависимости от объема поражения парапанкреальной клетчатки, пациенты с тяжелым панкреатитом также были разделены на группы. Поражение парапанкреальной клетчатки наблюдалось у 17 (56,7 %) больных. Из них у 9 (52,9 %) пациентов подгруппы IIa и 8 (61,5 %) пациентов подгруппы IIb. Так, из 9 (52,9 %) больных подгруппы IIa сливная форма поражения без затеков (группа C) наблюдалась у 5 (55,6 %) больных, затек в отдаленную от поджелудочной железы зону (группа D) – у 3 (33,3 %) больных, и у 1 (11,1 %) пациента было выявлено обширное двустороннее поражение нескольких клетчаточных пространств (группа E). Из 8 (61,5 %) пациентов подгруппы IIb сливная форма поражения без затеков (группа C) наблюдалась у 5 (62,5 %) больных, затек в отдаленную от поджелудочной железы зону (группа D) – у 2 (25 %) больных, и у 1 (12,5 %) пациента было выявлено обширное двустороннее поражение нескольких клетчаточных пространств (группа E).

По данным признакам группы были однородны, что подтверждается отсутствием статистически достоверной разницы в процентном соотношении ($p > 0,05$).

По результатам лечения пациентов с легким и среднетяжелым ОБП (I группа) был произведен анализ полученных данных (табл. 1).

Установлено, что в группах одноэтапных и двухэтапных вмешательств наблюдалось по 1 летальному исходу. В подгруппе Ia был 1 летальный исход, который наступил у пожилой пациентки в результате развития в раннем послеоперационном периоде острого инфаркта миокарда. В подгруппе Ib также был 1 летальный исход вследствие прогрессирования двусторонней пневмонии. По частоте осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечалось статистически достоверной разницы. В обеих подгруппах наблюдалось по 1 осложнению.

Таблица 1

Результаты исследования в I группе пациентов с легким и среднетяжелым ОБП

Table 1

Results of the study in group I of patients with mild and moderately severe acute biliary pancreatitis

Показатель	Одноэтапные оперативные вмешательства (n = 54)	Двухэтапные оперативные вмешательства (n = 49)	p
Койко-день	(6,4±2,8)	(15,2±3,3)	p<0,05
Летальность, n (%)	1 (1,8)	1 (2,1)	p>0,05
Длительность операции, мин	(135,2±26,1)	(228,4±35,2)	p<0,05
Экономические затраты, рубли	(89 548,2±9225,4)	(156 121,3±9987,6)	p<0,05
Частота ранних послеоперационных осложнений, n (%)	1 (1,8)	1 (2,1)	p>0,05
Частота рецидивирующих билиарных событий, n (%)	0 (0)	19 (38,7)	p<0,05

Таблица 2

Результаты бактериологического исследования желчи у пациентов I группы с легким и среднетяжелым ОБП

Table 2

Results of bacteriological examination of bile in group I of patients with mild and moderately severe acute biliary pancreatitis

Посевы желчи	Одноэтапные вмешательства, подгруппа Ia (n = 54)	Двухэтапные вмешательства, подгруппа Iб (n = 49)
Есть рост, n (%)	32 (59,3)	34 (69,4)
Роста нет, n (%)	22 (40,7)	15 (30,6)

Таблица 3

Микробный спектр у пациентов с легким и среднетяжелым ОБП

Table 3

Microbial spectrum in patients with mild and moderately severe acute biliary pancreatitis

Возбудитель	Общее число (n = 66) (64,1 %)	
	подгруппа Ia, n = 32 (59,3 %)	подгруппа Iб, n = 34 (69,3 %)
<i>Klebsiella pneumonia</i> , n (%)	15 (46,9)	15 (44,1)
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	8 (25)	10 (29,4)
<i>Klebsiella oxytoca</i> , n (%)	8 (25)	7 (20,6)
<i>Citobacter spp.</i> , n (%)	1 (3,1)	2 (5,9)

У пациента подгруппы Ia развилось кровотечение из ложа желчного пузыря, что потребовало выполнения релапароскопии и гемостаза, а у пациента подгруппы Iб развилось кровотечение из зоны БДС, в связи с чем был выполнен эндоскопический гемостаз. При анализе результатов лечения в подгруппе Iб установлено, что у 19 (38,7 %) пациентов, которым выполнялась отсроченная ЛХЭ, возникли осложнения в период ожидания оперативного вмешательства. Из них у 5 (26,3 %) пациентов возник рецидив ОБП, у 10 (52,6 %) больных развился острый калькулезный холецистит, у 4 (21,1 %) – холедохолитиаз, холангит. Возникшие осложнения потребовали выполнения оперативных вмешательств: при остром калькулезном холецистите – ЛХЭ; при рецидиве ОБП, холедохолитиазе и холангите – повторной ЭПСТ с литоэкстракцией.

Кроме того, в подгруппе Ia статистически достоверно определялись меньшие койко-день, дли-

тельность операции и экономические затраты на лечение.

Всем пациентам I группы выполнялось бактериологическое исследование желчи. Результаты посевов приведены в табл. 2, микробный спектр – в табл. 3.

По результатам бактериологического исследования желчи установлено, что инфицирование (>10,7 КОЕ/мл) наблюдалось у 32 (59,3 %) пациентов Ia- и 34 (69,4 %) пациентов Iб-подгрупп. Не обнаружено роста микроорганизмов у 22 (40,7 %) пациентов Ia и 15 (30,6 %) пациентов Iб-подгрупп соответственно.

Установлено, что в обеих подгруппах обнаруживается рост микроорганизмов, что может свидетельствовать о контаминации желчи за счет наличия обструкции желчевыводящих путей и как результат уже выполненного транспапиллярного вмешательства.

Таблица 4

Результаты исследования в группе II – пациентов с тяжелым ОБП

Table 4

Results of the study in group II of patients with severe acute biliary pancreatitis

Показатель	ЭПСТ (n = 17)	ЭПСТ + стентирование ГПП (n = 13)	p
Койко-день	(75,5±10,4)	(45,2±9,1)	p<0,05
Летальность, n (%)	6 (35,3)	1 (7,7)	p>0,05
Частота ранних послеоперационных осложнений, n (%)	1 (5,9)	1 (7,7)	p>0,05
Экономические затраты на лечение, рубли	(1 875 895,2±336 145,5)	(935 810,1±235 168,7)	p<0,05
Частота рецидивирующих билиарных событий, n (%)	9 (52,9)	0 (0)	p<0,05

Помимо этого, по результатам гистологического исследования в подгруппе IIb – двухэтапных оперативных вмешательств – выявлено, что у 32 (65 %) больных обнаружены воспалительные изменения в стенке желчного пузыря, что морфологически проявлялось наличием отека, полнокровия, а также выраженной лейкоцитарной инфильтрацией всех слоев. Стоит отметить, что при интраоперационной визуализации макроскопические изменения стенки желчного пузыря отсутствовали.

По результатам лечения пациентов с тяжелым ОБП (II группа) был произведен анализ полученных данных (табл. 4).

При анализе результатов лечения пациентов с тяжелым ОБП (II группа) получены следующие данные: выявлена статистически значимая разница ($p<0,05$) между подгруппами по числу койко-дней и экономическим затратам на лечение. Так, число койко-дней и экономические затраты на лечение статистически значимо меньше в подгруппе больных, которым выполнялось ЭПСТ + стентирование ГПП и ОЖП.

По результатам сравнения определяли численную разницу по уровню летальности, однако статистически достоверной разницы получено не было ($p>0,05$). В подгруппе IIa было 6 (35,3 %) летальных исходов, все наступили на фоне прогрессирования ОБП и развития абдоминального сепсиса. В подгруппе IIb наблюдался 1 (7,7 %) летальный исход, который наступил вследствие развития двусторонней субтотальной вирусной пневмонии, обусловленной COVID-19.

По частоте осложнений в раннем послеоперационном периоде также не было выявлено статистически достоверной разницы. Так, у пациентов обоих подгрупп наблюдалось по 1 осложнению (5,9 против 7,7 %). У обоих больных в раннем послеоперационном периоде развилось кровотечение из зоны БДС, пациентам выполнен эндоскопический гемостаз.

При анализе частоты и структуры рецидивирующих билиарных событий установлено, что у 9 (52,9 %) пациентов подгруппы IIa возникли осложнения, связанные с ЖКБ, из них у 5 (55,6 %) развился острый калькулезный холецистит, у 4 (44,4 %) –

рецидивный холедохолитиаз, осложненный холангитом и механической желтухой.

Выводы

1. Одноэтапные хирургические вмешательства показано выполнять при ОБП легкой и средней степени тяжести, при отсутствии распространенного парапанкреатита (группы С, D, E). Данная тактика достоверно снижает длительность койко-дня, экономические затраты на лечение, предотвращает развитие осложнений, связанных с ЖКБ.

2. Двухэтапные вмешательства показано выполнять при ОБП тяжелой степени, при этом ЭПСТ следует дополнять стентированием ГПП и ОЖП, которое, в свою очередь, является эффективным компонентом комплексного лечения больных с тяжелым ОБП, которое позволяет снизить процент летальности, длительность койко-дня, а также предотвратить вероятность развития рецидивирующих билиарных событий.

3. Представленные результаты гистологического исследования и результаты посевов желчи свидетельствуют о том, что у 69,4 % пациентов, которым выполняются двухэтапные вмешательства в виде ЭСПТ с отсроченной холецистэктомией, констатированы контаминация желчи и воспалительные изменения в стенке желчного пузыря, что, в свою очередь, может подтверждать необходимость выполнения одноэтапных оперативных вмешательств.

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. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Мед. информ. аг-во, 2011. – С. 880.
2. Uhl W., Warshaw A., Imrie C. et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis // Pancreatology. – 2002. – Vol. 6, № 2. – P. 565–573.
3. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study / L. J. Shir, J. Razman, F. L. Kin, R. Krishnan // Asian J. Surg. – 2018. – Vol. 1, № 41. – P. 47–54.
4. Chang Y. R., Jang J. Y., Kwon W. et al. Changes in demographic features of gallstone disease: 30 years of surgically treated patients // Gut Liver. – 2013. – Vol. 7, № 6. – P. 719–724.
5. Ильченко А. А. Билиарный панкреатит: клинические аспекты проблемы // Мед. совет. – 2011. – № 11–12. – С. 62–66.
6. Кондратенко П. Г., Стукalo А. А. Мини-инвазивные технологии у пациентов с острым блоком терминального отдела холедоха // Украин. журн. хир. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 80–83.
7. George G., Manil C., Gavin J. Practical guide to the management of acute pancreatitis // Frontline Gastroenterol. – 2019. – Vol. 3, № 10. – P. 292–299.
8. Ashley J., Jordan S. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: Initial Management of Acute Pancreatitis in the Hospitalized Adult // J. Hosp. Med. – 2019. – Vol. 12, № 14. – P. 764–765.
9. Назаренко П. М., Назаренко Д. П. и др. Хирургическая тактика при остром билиарном панкреатите // Аннальсы хир. гепатол. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 71–76.
10. Van Geenen E. J., van der Peet D. L. et al. Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy // Surg. Endosc. – 2009. – Vol. 23, № 5. – P. 950–956.
11. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 565–573.
12. Fu-Ping Zhong. The timing of laparoscopic cholecystectomy in patients with mild gallstone pancreatitis // Medicine. – 2019. – № 98. – P. 40–49.
13. Corfield A. P., Cooper M. J., Williamson R. C. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence // Gut. – 1985. – № 26. – P. 724–729.
14. Kelly T. R., Swaney P. E. Gallstone pancreatitis: the second time around // Surgery. – 1982. – № 92. – P. 571–575.
15. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis // Gut. – 2005. – № 54. – P. 1–9.
16. UK guidelines for the management of acute pancreatitis // Gut. – 2005. – Vol. 3, № 54. – P. 1–9.
17. Mustafa A. Long-term effectiveness of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy in the management of gallstone pancreatitis // Surg. Endosc. – 2014. – № 28. – P. 127–133.
18. van Geenen E. J. Recurrent acute biliary pancreatitis: the prospective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy // Surg. Endosc. – 2009. – № 23. – P. 950–956.
19. Ito K., Ito H., Whang E. E. Timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis: do the data support current guidelines? // J. Gastrointest. Surg. – 2008. – Vol. 12, № 12. – P. 2164–2170.
20. Vethrus M. Pain persist in many patients five years after removal of the gallbladder observation from two randomized controlled trials of symptomatic, Noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis // J. Gastrointest. Surg. – 2005. – Vol. 6, № 9. – P. 826–831.
21. Johnstone M. The impact of timing of cholecystectomy following gallstone pancreatitis // Surg. – 2014. – Vol. 3, № 12. – P. 134–140.
22. Moody N. Meta-analysis of randomized clinical trials of early versus delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis // Br. J. Surg. – 2019. – Vol. 11, № 106. – P. 1442–1451.
23. David W. da Costa, Stefan A Bouwense. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2015. – Vol. 386, № 26. – P. 1261–1268.
24. Amy Hung. Prevalence of cholecystitis in gallbladder histology following clinical pancreatitis: cohort study // JRSM Short Rep. – 2013. – Vol. 9, № 4. – P. 204–294.
25. Bansal V. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized controlled trial // Surg. Endosc. – 2014. – № 28. – P. 875–885.
26. Нерешенные вопросы лечения острого деструктивного панкреатита / Д. В. Куликов, А. Ю. Корольков, В. П. Морозов, А. А. Ваганов // Вестн. эксперимент. и клин. хир. – 2019. – Т. 12, № 2. – С. 134–140.

REFERENCES

1. Ilchenko A. A. Bolezni zhelchnogo puzyrya i zhelchnykh putej: rukovodstvo dlya vrachej. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow, Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 2011:880. (In Russ.).
2. Uhl W., Warshaw A., Imrie C. et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis // Pancreatology. 2002;6(2):565–573.
3. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study / L. J. Shir, J. Razman, F. L. Kin, R. Krishnan // Asian J. Surg. 2018;1(41):47–54.
4. Chang Y. R., Jang J. Y., Kwon W. et al. Changes in demographic features of gallstone disease: 30 years of surgically treated patients // Gut Liver. 2013;7(6):719–724.
5. Anatolij A. Ilchenko. Biliarnyj pankreatit: klinicheskie aspekty problemy // Medicinskij sovet. 2011;11(12):62–66. (In Russ.).
6. Kondratenko P. G., Stukalo A. A. Mini-invazivnye tekhnologii u pacientov s ostrym blokem terminal'nogo otdela kholedokha // Ukrainskij zhurnal khirurgii. 2013;22(3):80–83.
7. George G., Manil C., Gavin J. Practical guide to the management of acute pancreatitis // Frontline Gastroenterol. 2019;3(10):292–299.
8. Ashley J., Jordan S. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: Initial Management of Acute Pancreatitis in the Hospitalized Adult // J Hosp Med. 2019;12(14):764–765.
9. Nazarenko P. M., Nazarenko D. P. et al. Hirurgicheskaja takтика pri ostrom biliarnom pankreatite // Annaly hir. gепатол. 2011;16(4):71–76.
10. van Geenen E. J., van der Peet D. L. et al. Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy // Surg. Endosc. 2009;23(5):950–956.
11. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. 2013;13(4):565–573.

12. Fu-Ping Zhong. The timing of laparoscopic cholecystectomy in patients with mild gallstone pancreatitis // Medicine. 2019;(98):40–49.
13. Corfield A. P., Cooper M. J., Williamson R. C. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence // Gut. 1985;(26):724–729.
14. Kelly T. R., Swaney P. E. Gallstone pancreatitis: the second time around // Surgery. 1982;(92):571–575.
15. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis // Gut. 2005;(54):1–9.
16. UK guidelines for the management of acute pancreatitis // Gut. 2005;3(54):1–9.
17. Mustafa A. Long-term effectiveness of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy in the management of gallstone pancreatitis // Surg. Endosc. 2014;(28):127–133.
18. van Green E. J. Recurrent acute biliary pancreatitis- the prospective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy // Surg. Endosc. 2009;(23):950–956.
19. Ito K., Ito H., Whang E. E. Timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis: do the data support current guidelines // J. Gastrointest Surg. 2008;12(12):2164–2170.
20. Vethrus M. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observation from two randomized controlled trials of symptomatic. Noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis // J. Gastrointest Surg. 2005;6(9):826–831.
21. Johnstone M. The impact of timing of cholecystectomy following gallstone pancreatitis // Surg. 2014; 3(12):134–140.
22. Moody N. Meta-analysis of randomized clinical trials of early versus delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis // Br J Surg. 2019;11(106):1442–1451.
23. David W. da Costa, Stefan A Bouwense. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. 2015;386(26):1261–1268.
24. Amy Hung. Prevalence of cholecystitis in gallbladder histology following clinical pancreatitis: cohort study // JRS Short Rep. 2013;9(4):204–294.
25. Bansal V. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized controlled trial // Surg. Endosc. 2014;(28):875–885.
26. Kulikov D. V., Korol'kov A. Yu., Morozov V. P., Vaganov A. A. Nerezhennye voprosy lecheniya ostrogo destruktivnogo pankreatita // Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy khirurgii. 2019;12(2):134–140. (In Russ.).

Информация об авторах

Никитина Татьяна Олеговна, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2743-7128; **Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела общей и неотложной хирургии, НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Смирнов Александр Александрович**, кандидат медицинских наук, руководитель отдела эндоскопии, НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6440-2370; **Попов Дмитрий Николаевич**, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Саадулаева Марина Магомедовна**, врач-эндоскопист эндоскопического отделения № 1, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Багненко Сергей Фёдорович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6380-137X.

Information about authors

Nikitina Tatiana O., Surgeon of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2743-7128; **Korolkov Andrey U.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of General and Emergency Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Smirnov Aleksandr A.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6440-2370; **Popov Dmitrii N.**, Surgeon of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Saadylaeva Marina M.**, Endoscopist of the Endoscopic Department № 1, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Bagnenko Sergey F.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6380-137X.



Оригинальные работы / Original papers

© CC ① Коллектив авторов, 2021

УДК 578.834.1-091

DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-39-46

М. Г. Рыбакова*, А. М. Фионик, Д. М. Данилова, А. Э. Мюрзеп, А. М. Сычева, А. Д. Царегородцева

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

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 ПО МАТЕРИАЛАМ АУТОПСИЙ 2020 г.

Поступила в редакцию 26.10.2021 г.; принята к печати 06.12.2021 г.

Резюме

Введение. Органные поражения при новой коронавирусной инфекции обусловлены несколькими факторами: цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2, выброс несбалансированного количества провоспалительных цитокинов, приводящих к системному повреждению эндотелия сосудов, а также к нарастающей гипоксии, что в совокупности приводит к органной дисфункции.

Методы и материалы. Проанализировано 96 протоколов патолого-анатомических исследований пациентов, умерших от подтвержденной вирусологическим методом полимеразной цепной реакции новой коронавирусной инфекции, и пересмотрены препараты, окрашенные гематоксилином и эозином.

Результаты. Описаны макроскопические и микроскопические изменения, наблюдаемые в большей степени в легких, миокарде и других органах. Рассмотрены основные причины смерти — легочная, сердечно-легочная недостаточность, органная дисфункция и наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания — сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение. Подробно описана морфологическая картина диффузного альвеолярного повреждения в острой и пролиферативной стадии, которое с синхронным вовлечением в патологический процесс сосудов микроциркуляторного русла было основной причиной летальных исходов. Наиболее тяжелые структурные изменения в легких наблюдались после 20 суток заболевания и соответствовали дисрегенераторным метапластическим и диспластическим процессам. Процессы искаженной регенерации отражают как тяжелую вирусную трансформацию альвеолярного эпителия, так и то, что они развивались в условиях искусственной вентиляции легких.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, диффузное альвеолярное повреждение легких, вирусно-бактериальная пневмония, регенерация

Для цитирования: Рыбакова М. Г., Фионик А. М., Данилова Д. М., Мюрзеп А. Э., Сычева А. М., Царегородцева А. Д. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19 по материалам аутопсий 2020 г. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(3):39–46. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-39-46.

*Автор для связи: Маргарита Григорьевна Рыбакова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kaf.patanat@spb-gmu.ru.

Margarita G. Rybakova*, Anatoly M. Fionik, Daria M. Danilova, Andrey E. Myurzep, Anastasiya M. Sycheva, Anastasia D. Tsaregorodtseva

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

PATHOLOGICAL ANATOMY OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 ACCORDING TO AUTOPSY MATERIALS 2020

Received 26.10.2021; accepted 06.12.2021

Summary

Introduction. Organ lesions due to the new coronavirus infection are determined by several factors: direct cytopathic effect of SARS-CoV-2, release of an unbalanced amounts of proinflammatory cytokines leads to systemic damage of the vascular endothelium and increasing hypoxia. These factors in total result in organ dysfunction.

Methods and materials. We examined 96 pathological studies' protocols of patients who died from the PCR-confirmed new coronavirus infection. Histological slides stained with hematoxylin and eosin were also analyzed.

Results. Macroscopic and microscopic changes seen mostly in lungs, myocardium and other internal organs were described. We reviewed main causes of death (pulmonary and cardiopulmonary failure, multiple organ dysfunction syndrome) and most common concomitant diseases (diabetes mellitus, essential hypertension, obesity). The morphological features of diffuse alveolar damage in the acute and proliferative phases were described in detail. Taken together with the

synchronous involvement of the microvasculature in the pathological process it became the main cause of death. The most severe structural changes in lungs were seen after 20 days of disease. These changes were correlated with dysregenerative metaplastic and dysplastic processes. Processes of disturbed regeneration reflect both the severe viral transformation of the alveolar epithelium and the fact that regeneration developed under mechanical ventilation.

Keywords: new coronavirus infection, diffuse alveolar damage, viral-bacterial pneumonia, regeneration

For citation: Rybakova M. G., Fionik A. M., Danilova D. M., Myurzep A. E., Sycheva A. M., Tsaregorodtseva A. D. Pathological anatomy of the new coronavirus infection COVID-19 according to autopsy materials 2020. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(3):39–46. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-39-46.

*Corresponding author: Margarita G. Rybakova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: kaf.patanat@spb-gmu.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, – преимущественно острое респираторное заболевание, которое может протекать как в виде легкой острой респираторной вирусной инфекции, иногда без ярких клинических проявлений, так и в тяжелой форме, когда, кроме легких, в патологический процесс вовлекаются и другие органы [1].

Органные поражения при новой коронавирусной инфекции COVID-19 связаны с несколькими факторами, которые отмечены и в отечественных публикациях последнего времени [2, 3].

Наиболее значимым является цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на тропные клетки, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АСF2) и CD 147. И, несмотря на то, что данные рецепторы экспрессируются на клетках целого ряда органов (бронхиальный эпителий, альвеолоциты I и II типа, эпителиоциты почек, кардиомиоциты, эпителий кишечника, мочевого пузыря), в большей степени и постоянством изменения наблюдаются в легких [2, 4–6].

Вторым важным повреждающим фактором является развитие чрезмерной неконтролируемой реакции иммунной системы с выбросом несбалансированного количества провоспалительных цитокинов в ответ на внедрение коронавируса в клетки и взаимодействие его с толл-подобными рецепторами [7–9].

Третьим фактором является системное поражение как вирусом SARS-CoV-2, так и цитокинами эндотелия сосудов, что при нарушении агромобогенности, наряду с возникающей коагулопатией (повышение уровня D-димера, увеличение протромбинового времени), приводит к тромбообразованию в сосудах разного калибра [10, 11].

И, наконец, четвертое: системное повреждение сосудов разного калибра с тромбообразованием, дыхательная и сердечная недостаточность приводят к тканевой гипоксии, которая завершает патологическую цепочку взаимосвязанных процессов, ведущих к органной дисфункции [12, 13].

Таким образом, для новой коронавирусной инфекции COVID-19, ассоциированной с вирусом SARS-CoV-2, может быть характерным поражение различных органов, но все же преобладающими являются повреждения органов дыхания – трахеи, бронхов, легких, что обеспечивает, кроме всего, и высокую контагиозность этого вируса.

В связи с изложенным, **целью** работы явился ретроспективный анализ аутопсийного материала больных с верифицированной COVID-19 вирусной инфекцией, с акцентом на особенности структурной перестройки легких.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Материалом исследования послужили 96 аутопсий, проведенных в патолого-анатомическом отделении клиник ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с мая по июль 2020 г., когда в университетских клиниках было открыто инфекционное отделение. Проведен анализ протоколов патолого-анатомических исследований и пересмотрены гистологические препараты. Фрагменты трахеи, легких и внутренних органов (сердце, печень, почка, селезенка, поджелудочная железа) фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине не менее 72 ч, далее заливали в парафине и срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону. В каждом наблюдении изучали от 3 до 8 фрагментов из разных отделов правого и левого легкого.

В 96 наблюдениях новая коронавирусная инфекция COVID-19 в качестве первого основного заболевания в патолого-анатомическом диагнозе фигурировала в 89 случаях. В остальных наблюдениях – осложняла течение опухолевого процесса или сердечно-сосудистую патологию.

По возрастному признаку умершие в инфекционном стационаре распределились следующим образом: 7 умерших были моложе 50 лет, старше 90 лет также было 7 пациентов. Самому молодому был 21 год, самому пожилому – 93 года. Средний возраст составил 71 год.

По гендерному признаку: умерших мужчин было 52, женщин – 44, но в возрасте старше 70 лет среди умерших было больше женщин.

Число проведенных в стационаре койко-дней было различным. В пределах суток в стационаре было 7 человек, до 7 дней – 37, свыше 7 дней – 52. Максимальное число койко-дней составило 29.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Посмертные вирусологические исследования трахеи и легких методом полимерной цепной реакции (ПЦР) в 7 случаях были отрицательными, однако морфологическая картина легких соответствовала диффузному альвеолярному повреждению в пролиферативной стадии или вирусно-

бактериальной пневмонии в стадии организации, что позволило выставить диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19 соответственно Методическим рекомендациям с кодом МКБ-10 U07.2. Сопутствующим неблагоприятным фоном, имеющим значение в танатогенезе, были гипертоническая болезнь (в большинстве случаев – 3-я анатомическая стадия) – 62 случая, сахарный диабет II типа – 17, ожирение – 17. Сочетание гипертонической болезни, сахарного диабета и ожирения наблюдалось у 10 пациентов. Злокачественные новообразования были выявлены у 6 умерших пациентов, хронические воспалительные процессы в легком – в 1 случае, гепатиты, в том числе и вирусные, – в 5.

Причины смерти были различны. Во всех случаях доминировала дыхательная недостаточность, документированная показателями pO_2 и pCO_2 . Кроме того, отмечалось сочетание легочной и сердечной недостаточности, особенно в случаях выраженной сердечно-сосудистой патологии. Наравне с этим были выявлены почечная (13), почечно-печеночная (13) и полиорганская недостаточность (12). Все умершие имели респираторную поддержку с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Длительность ИВЛ была от 13 ч минимально и 27 суток максимально. Во всех анализируемых случаях отмечена системная воспалительная реакция с высокими цифрами биологических маркеров. Показатели прокальцитонина и С-реактивного белка были различны. Наиболее высокие показатели прокальцитонина соответствовали 30–38 мкг/л. Они не всегда коррелировали с высокими значениями С-реактивного белка и могли отражать как вирусную, так и присоединившуюся бактериальную инфекцию.

Макроскопическая картина изменений трахеи и легких была достаточно однообразной. Во всех случаях наблюдалось двустороннее поражение легких, которые были безвоздушны либо на всем протяжении, либо можно было наблюдать чередование безвоздушных плотных участков с очагами повышенной воздушности. Легкие в большей части заполняли весь объем грудной полости, были тяжелыми, резиновой плотности с характерным «лаковым» видом темно-красного окрашивания. Такая картина наблюдалась на ранних сроках заболевания. В более поздние сроки на разрезе можно было увидеть и зернистую поверхность, и чередующиеся участки сероватого и красного цвета. В отдельных случаях безвоздушные участки были условно треугольной формы – геморрагические инфаркты. При этом в сосудах среднего калибра обнаруживались тромбы/эмболы. Провести дифференциальный диагноз между ними не представлялось возможным. Слизистая оболочка трахеи и крупных бронхов была разной степени тусклости, кровенаполнения и отека, иногда наблюдались фибринозные наложения, эрозивно-язвенные дефекты.

Микроскопическая картина также была разнообразной и в большей степени соответствовала сочетанию вирусного и бактериального поражения и трактовалась как вирусно-бактериальная пневмония, хотя ведущим морфологическим признаком вирусного поражения было диффузное разных стадий альвеолярное повреждение легких.

Во всех случаях проведенное бактериологическое исследование выявило *Streptococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.*, в ряде случаев – *Candida albicans*.

На ранних сроках в легких определялись участки диффузного альвеолярного повреждения в эксудативной фазе с разной степенью выраженности альвеолярного и интерстициального отека. Наряду с отеком, в просветах альвеол наблюдалось массивное скопление измененных пневмоцитов I и II типа. Типичные вирусом индуцированные изменения эпителиальных клеток заключались в светлоклеточной трансформации, при которой обнаруживались просветленные ядра в увеличенных в размерах клетках (рис. 1).

Кроме того, можно было наблюдать клетки, ядра которых имели грубозернистый хроматин и отчетливые ядрышки. Иногда вокруг ядер имелись гало – кольцеобразные просветления. Нередки были и многоядерные симпласты. В межальвеолярных перегородках обнаруживались лимфоциты и единичные лейкоциты, а в просвете альвеол преобладали макрофаги, часто содержащие гемосидерин. Гиалиновые мембранны, даже на ранних сроках, не характеризовались постоянством. Это были либо мелкоочаговые, либо в виде полуулуний внутриальвеолярные отложения фибрина. В зонах массивной лейкоцитарной инфильтрации стенки альвеол были расплавлены, здесь также редко определялись гиалиновые мембранны. С наибольшим постоянством во всех полях зрения наблюдалась резко выраженные нарушения кровообращения. Изменения захватывали сосуды всех калибров, но в большинстве случаев это были сосуды мелкого калибра и межальвеолярные капилляры. Они были расширены, полнокровны, со стазами, с элементами сладжа, эритроцитарными и гиалиновыми тромбами разной давности (рис. 2).

Эндотелий в них частично отсутствовал или был с признаками отека и укрупненным ядром. Тромбообразование в мелких сосудах легких прослеживалось во всех случаях и на всех сроках. Однако тромбоэмболии более крупных ветвей легочной артерии не было отмечено ни в одном случае.

Соответственно поражению сосудов определялись разные по распространенности и давности процесса диффузные мелкоочаговые кровоизлияния (рис. 3).

В более поздние сроки, особенно к концу 4-й недели, наряду с изменениями, соответствующими эксудативной стадии диффузного альвеолярного повреждения, обнаруживали грануляционную

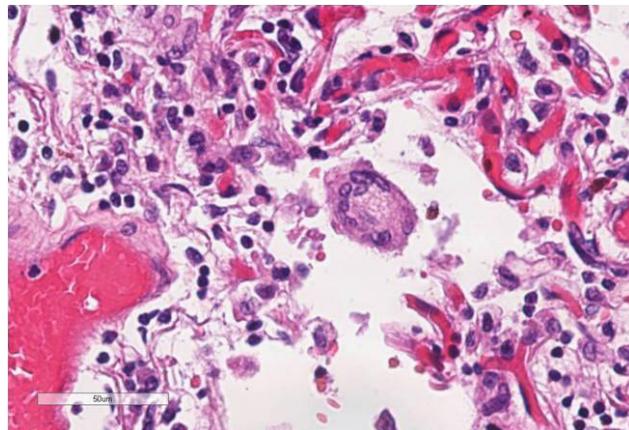


Рис. 1. Легкое. Диффузное альвеолярное повреждение – экссудативная стадия. Вирусная трансформация альвеолоцитов. Окраска – гематоксилин и эозин, $\times 350$

Fig. 1. Lung. Diffuse alveolar damage. Exudative stage. Viral transformation of alveolocytes. Staining – hematoxylin and eosin, $\times 350$

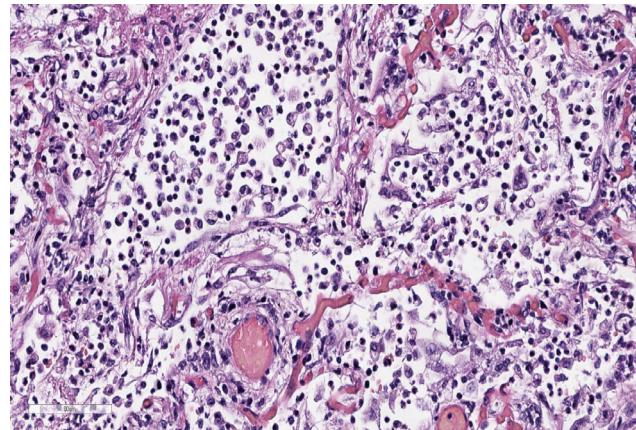


Рис. 2. Легкое. Фибринозно-лейкоцитарная пневмония. Гиалиновые тромбы в межальвеолярных капиллярах и мелких артериях. Окраска – гематоксилин и эозин, $\times 250$

Fig. 2. Lung. Fibrinous leukocytic pneumonia. Hyaline thrombi in interalveolar capillaries and small arteries. Staining – hematoxylin and eosin, $\times 250$

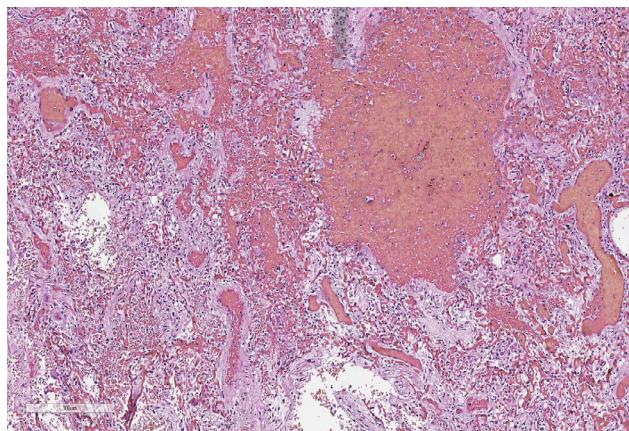


Рис. 3. Легкое. Серозно-геморрагический экссудат в просвете альвеол. Окраска – гематоксилин и эозин, $\times 300$

Fig. 3. Lung. Serous and hemorrhagic exudate in the lumen of the alveoli. Staining – hematoxylin and eosin, $\times 300$

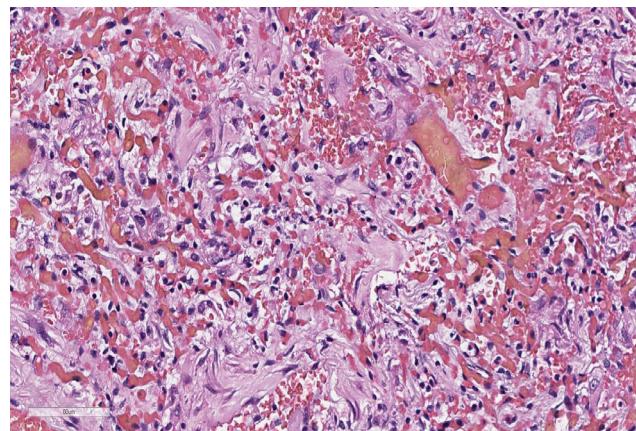


Рис. 4. Легкое. Диффузное альвеолярное повреждение – пролиферативная стадия. Выраженный пневмофиброз и множественные тромбы в межальвеолярных капиллярах. Окраска – гематоксилин и эозин, $\times 300$

Fig. 4. Lung. Diffuse alveolar damage. Proliferative stage. Severe pneumofibrosis and multiple blood clots in the interalveolar capillaries. Staining – hematoxylin and eosin, $\times 300$

ткань разной степени зрелости, резко изменяющую архитектонику паренхимы легких (рис. 4).

В просвете сохранившихся альвеол выявлялся разной плотности и зрелости фибрин и богатая клеточными элементами рыхлая соединительная ткань, в которой наблюдались фибробласты, миофибробласты и вкрапленные альвеолоциты. Определялись очаги плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия, облитерирующие и констриктивные бронхиолиты респираторных бронхиол (рис. 5). Гиперпластические и метаплазические изменения бронхиального эпителия характеризовались формированием аденоматозных структур по типу «сотового» легкого.

Стенки сохранившихся альвеол были утолщены за счет инфильтрации лимфоцитами и разрастания соединительной ткани. В межальвеолярных капил-

лярах с наибольшим постоянством обнаруживались эритроцитарные и гиалиновые тромбы. Наряду с гиперплазией эндотелиальных клеток, наблюдалось новообразование сосудов. Неоангиогенез характеризовался появлением капилляров разного диаметра и их ветвлением, что отражало глубокую перестройку анатомоархитектоники, не способствующую нормальному функционированию микрососудов, вероятно, усиливающих гипоксемию в поздней стадии болезни. Во многих наблюдениях в легочной ткани наблюдалось сочетание экссудативной и пролиферативной фаз диффузного альвеолярного повреждения. В одних участках выявлялась вирусная трансформация альвеолоцитов, гиалиновые мембранны, отечная жидкость в просвете альвеол, а в других – рыхлая соединительная ткань, пролиферация и метаплазия альвеолярного эпителия.

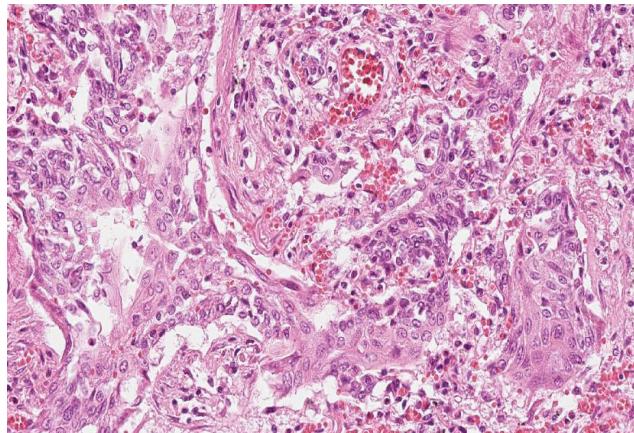


Рис. 5. Легкое. Диффузное альвеолярное повреждение — пролиферативная стадия. Пневмофиброз и плоскоклеточная метаплазия эпителия. Окраска — гематоксилин и эозин, $\times 300$

Fig. 5. Lung. Diffuse alveolar damage. Proliferative stage. Pneumofibrosis and squamous metaplasia of the epithelium. Staining — hematoxylin and eosin, $\times 300$

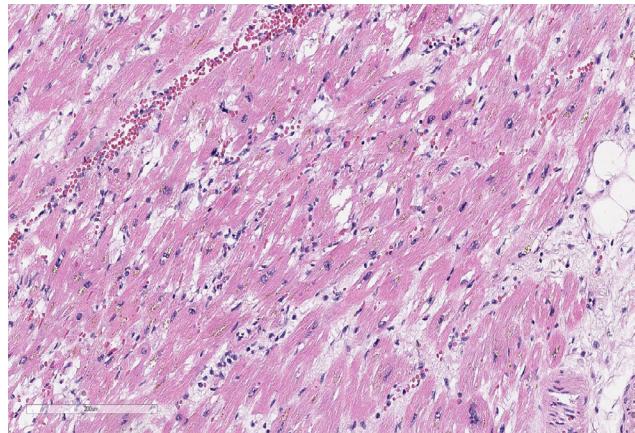


Рис. 6. Миокард. Отек и диссоциация мышечных волокон. Диффузная инфильтрация лимфоцитами. Окраска — гематоксилин и эозин, $\times 250$

Fig. 6. Myocardium. Swelling and dissociation of muscle fibers. Diffuse lymphocytic infiltration. Staining — hematoxylin and eosin, $\times 250$

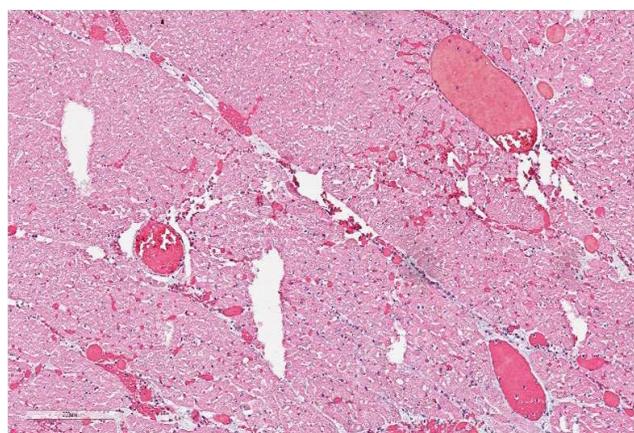


Рис. 7. Миокард. Множественные тромбы в сосудах разного калибра. Отек и диффузная инфильтрация лимфоцитами. Окраска — гематоксилин и эозин, $\times 200$

Fig. 7. Myocardium. Multiple blood clots in different size vessels. Swelling and diffuse lymphocytic infiltration. Staining — hematoxylin and eosin, $\times 200$

В ряде случаев вирусная трансформация эпителиальных клеток была мало выраженной, а доминировали проявления сосудистой проницаемости, обусловленной сочетанным повреждением эндотелия как вирусами, так и цитокинами. В легочных сосудах при этом наблюдались деструктивно-продуктивные тромбоваскулиты. Вокруг единичных сосудов наблюдалась периваскулярная лимфоидная инфильтрация. Во всех случаях в легких, наряду с вирусными повреждениями, которые были по степени выраженности чрезвычайно вариабельны, наблюдалась морфологическая картина, соответствующая фибринозно-лейкоцитарной или лейкоцитарной пневмонии с выраженным геморрагическим компонентом.

Системное поражение сосудов, наиболее характерное для новой коронавирусной инфекции COVID-19, отчетливо наблюдалось и в других иссле-

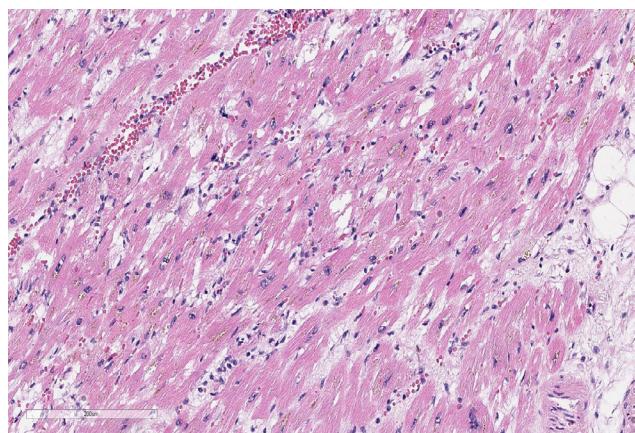


Рис. 8. Почка. Множественные кровоизлияния, белковая дистрофия эпителия канальцев, отек стромы. Окраска — гематоксилин и эозин, $\times 300$

Fig. 8. Kidney. Multiple hemorrhages, hyaline droplet degeneration of the tubular epithelium, stromal edema. Staining — hematoxylin and eosin, $\times 300$

дованных органах. В миокарде, наряду с сосудистой перестройкой, изменения отражали, прежде всего, структурные проявления, характерные для сердечно-сосудистых заболеваний, у наблюдавшихся пациентов. Это гипертрофия кардиомиоцитов, диффузный и мелкоочаговый кардиосклероз, изменения капиллярной сети, характерные, в частности, для сахарного диабета. Как проявления нарастающей гипоксии при развитии дыхательной недостаточности в кардиомиоцитах наблюдались контрактуры, фрагментация, диссоциация и волнообразная деформация, а в строме — выраженный отек и базофилия. Особенно явными были альтеративные поражения кардиомиоцитов при максимально выраженных изменениях в микрососудах, характеризующиеся полнокровием, стазами, тромбами (рис. 6).

В таких кардиомиоцитах можно было наблюдать участки миоцитолиза с утратой мышечными

волокнами поперечной исчерченности. Имелись группы некротизированных кардиомиоцитов без перифокальной клеточной реакции. В то же время преимущественно в периваскулярной соединительной ткани были выражены отек и лимфоцитарная инфильтрация разной степени выраженности с примесью макрофагов. Лимфоциты можно было наблюдать и по ходу мышечных волокон, но ни в одном случае их количество не позволяло эти изменения трактовать как лимфоцитарный миокардит (рис. 7).

Изменения в других органах – печени, почках, поджелудочной железе, надпочечниках, головном мозге, слизистой оболочке желудка и кишок – отражали степень выраженности системной воспалительной реакции и в большей степени характеризовались расстройствами кровообращения – стазы, сладжи, тромбы, кровоизлияния; альтеративными изменениями – дистрофии, некрозы (рис. 8), а также проявлениями имевшей место соматической патологии – органные проявления и осложнения гипертонической болезни, атеросклероза, сахарного диабета, новообразований и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение легких с развитием интерстициальной пневмонии (диффузное альвеолярное повреждение, серозно-фибринозный альвеолит), ассоциированной с вирусом SARS-CoV-2, синхронным вовлечением в патологический процесс сосудов микроциркуляторного русла – основная причина летальных исходов.

Присоединение вторичной бактериальной инфекции, наблюдавшееся во всех случаях, закончившихся летальным исходом, является крайне неблагоприятным фактором, усугубившим тяжелое течение заболевания. Наравне с этим предиктором неблагоприятного исхода следует считать развитие эритроцитарных и гиалиновых тромбов, особенно в межальвеолярных капиллярах и других сосудах, преимущественно микроциркуляторного русла. Развитие коагулопатических расстройств сочеталось с высокими показателями концентрации D-димера (<1000 мкг/мл). Некоторые авторы [14, 15] предлагают коагулопатию при новой коронавирусной инфекции называть «диффузной легочной внутрисосудистой коагуляцией».

В наших наблюдениях не отмечено ни одного случая тромбоэмбологических осложнений. Следует заметить, что почти в 30 % (28 случаев) наблюдений были выражены множественные кровоизлияния, как в легких, так и других органах, возможно, связанные с тромболитической терапией, однако эта проблема, как нам представляется, нуждается в отдельном исследовании для уточнения ее роли в танатогенезе.

Основная преобладающая причина смерти – легочно-сердечная недостаточность, и это соот-

ветствовало тяжести поражения, как легких, так и миокарда. Развитие полиорганной недостаточности (органной дисфункции) было отмечено при высоких показателях биомаркеров (прокальцитонин, С-реактивный белок) системной воспалительной реакции, приводящей к системному эндотелиозу и развитию тромбоваскулитов во всех исследованных органах.

Морфологические изменения интерстициальной пневмонии, ассоциированной с вирусом SARS-CoV-2, приводящей к летальному исходу на ранних стадиях, до 7 суток от начала заболевания, всегда сочетались с высокими показателями биомаркеров системной воспалительной реакции и обструктивными тромбовоспалительными процессами в межальвеолярных капиллярах. В случаях летального исхода после 20 суток госпитализации, соответствующих пролиферативной стадии диффузного альвеолярного повреждения, наблюдалась остаточные изменения, характерные и для экссудативной стадии, что отражало персистенцию возбудителя и могло быть основой для прогрессии заболевания. Наиболее тяжелые структурные изменения соответствовали дисрегенераторным метапластическим и диспластическим процессам, моделирующим изменения легочной паренхимы по типу фиброзирующего альвеолита со значительно выраженным процессами неоангиогенеза и искажения сосудистой архитектоники. Процессы искаженной регенерации отражают как тяжелую вирусную трансформацию бронхиального, альвеолярного эпителия, так и то, что они все развивались в условиях ИВЛ. Характеристика морфологических изменений в позднюю фазу может прогнозировать тяжелые респираторные последствия у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (фибротическое и сосудистое ремоделирование легочной паренхимы и стромы, а возможно, и опухолевую трансформацию).

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. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study // Lancet. –2020. – Vol. 395. – P. 507–513. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
2. Коган Е. А., Березовский Ю. С., Проценко Д. Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. –2020. – Т. 6, № 2. – С. 8–30. Doi: 10.19048/2411-8729-2020-62-8-30.
3. Рыбакова М. Г., Карев В. Е., Кузнецова И. А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 5. – С. 5–15. Doi: 10.17116/patol2020820515.
4. Samsonova M. V., Chernyaev A. L., Omarova Zh. R. et al. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19 // Pulmonologiya. – 2020. – Vol. 30, № 5. – P. 519–532. Doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
5. Roujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // Lancet. –2020. – Vol. 395, № 10224. – P. 565–574. Doi: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
6. Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // J. Thromb. Haemost. –2020. – Vol. 18, № 5. – P. 1094–1099. Doi: 10.1111/jth.14817.
7. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Ф. Г. Забозлаев, Э. В. Кравченко, А. Р. Галлямова, Н. Н. Летуновский // Предварительный анализ аутопсийных исследований. Клин. практика. – 2020. – Т. 11, № 2. Doi: 10.17816/ clinpract34849.
8. Самсонова М. В., Михалева Л. М., Зайратынц О. В. и др. Патология легких при COVID-19 в Москве // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 4. – С. 32–40. Doi: 10.17116/patol20208204132.
9. Puja Mehta, Daniel F. McAuley, Michael Brown. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. –2020. – Vol. 395. – P. 1033–1034. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
10. Жужансна Варга, Андреас Дж. Фламмер, Питер Штаигер et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19 // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1417–1418. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
11. Behnood Bikdeli, Mahesh V. Madhavan, David Jimenez et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Trombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
12. Hui Li, Liang Liu, Dingyu Zhang. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10235. – P. 1517–1520. Doi: 10.1016/s0140-6736(20)30920-x.
13. Thais Mauad, Ludhmila A. Hajjar, Giovanna D. Callegari. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1n1) infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 181, № 1. – P. 72–79. Doi: 10.1164/rccm.200909-1420oc.
14. McGonagle D., O'Donnell J. S., Sharif K. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia // Lancet Rheumatol. – 2020. – Vol. 2, № 7. – P. E437–445. Doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
15. Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18, № 5. – P.1094–1099. Doi: 10.1111/jth.14817.

REFERENCES

1. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wang, Ying Liu, Yuan Wei, Jia'an Xia, Ting Yu, Xinxin Zhang, Li Zhang. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study // Lancet. 2020;(395):507–513. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
2. Kogan E. A., Berezovsky Yu. S., Protsenko D. D., Bagdasaryan T. R., Gretsov E. M., Demura S. A., Demyashkin G. A., Kalinin D. V., Kukleva A. D., Kurilina E. V., Nekrasova T. P., Paramonova N. B., Ponomarev A. B., Radenska-Lopovok S. G., Semyonova L. A., Tertychny A. S. Pathological Anatomy of Infection Caused by Sars-Cov-2 // Russian Journal of Forensic Medicine. 2020;(6):8–30. (In Russ.). Doi: 10.19048/2411-8729-2020-62-8-30.
3. Rybakova M. G., Karev V. E., Kuznetsova I. A. Anatomical Pathology Of Novel Coronavirus (COVID-19) Infection. First Impressions // Arkhiv Patologii. (In Russ.). 2020;82(5):5–15. Doi: 10.17116/patol2020820515.
4. Samsonova M. V., Chernyaev A. L., Omarova Zh. R., Pershina E. A., Mishnev O. D., Zayratyants O. V., Mikhaleva L. M., Kalinin D. V., Varyasin V. V., Tishkevich O. A., Vinogradov S. A., Mikhaylichenko K. Yu., Chernyak A. V. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19 // Pulmonologiya.2020;30(5):519–532. (In Russ.). Doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
5. Roujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xuejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, Hong Zhou, Zhenhong Hu, Weimin Zhou, Li Zhao, Jing Chen, Yao Meng, Ji Wang, Yang Lin, Jianying Yuan, Zhihao Xie, Jinmin Ma, William J Liu, Dayan Wang, Wenbo Xu, Edward C Holmes, George F Gao, Guizhen Wu, Weijun Chen, Weifeng Shi, Wenjie Tan. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // Lancet. 2020;395(10224):565–574. Doi: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
6. Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J. Thromb. Haemost. 2020;18(5):1094–1099. Doi: 10.1111/jth.14817.
7. Zabozlaev F. G., Kravchenko E. V., Gallyamova A. R., Letunovsky N. N. Pulmonary Pathology of the New Coronavirus Disease (COVID-19). The Preliminary Analysis of Post-Mortem Finding // Journal of Clinical Practice 2020; 11(2). (In Russ.). Doi: 10.17816/ clinpract34849.
8. Samsonova M. V., Mikhalyova L. M., Zayratyants O. V., Varyasin V. V., Bykanova A. V., Mishnev O. D., Berezovsky Y. U. S., Tishkevitch O. A., Gomzikova E. A., Chernyayev A. L., Khovanskaya T. N. Lung Pathology of COVID-19 in Moscow // Arkhiv Patologii. 2020;82(4):32–40. (In Russ.). Doi: 10.17116/patol20208204132.
9. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet 2020;(395):1033–1034. (In Russ.). Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
10. Zhuzhanna Varga, Andreas Dzh. Flammer, Piter Shtaiger, Martina Khabereker, Rea Andermatt, Annelis S Tsinkernagel', Mandip R Mekhra, Reto A Schuepbach, Frank Rushitska, Khol'ger Mokh. Endothelial cell infection

- and endothelitis in COVID-19 // Lancet. 2020;395:1417–1418. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
11. Bikdeli B., Madhavan M. V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Der Nigoghossian C., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L. V., Hu Y., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E. P., Gibson C. M., Lippi G., Favaloro E. J., Fareed J., Caprini J. A., Tafur A. J., Burton J. R., Francesc D. P., Wang E. Y., Falanga A., McLintock C., Hunt B. J., Spyropoulos A. C., Barnes G. D., Eikelboom J. W., Weinberg I., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J. A., Steg P. G., Stone G. W., Rosenkranz S., Goldhaber S. Z., Parikh S. A., Montreal M., Krumholz H. M., Konstantinides S. V., Weitz J. I., H Lip G. Y. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Trombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
12. Hui Li, Liang Liu, Dingyu Zhang, Jiuyang Xu, Huaping Dai, Nan Tang, Xiao Su, Bin Cao. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // Lancet. 2020;395(10235):1517–1520. Doi: 10.1016/s0140-6736(20)30920-x.
13. Mauad T., Hajjar L. A., Callegari G. D., F da Silva L. F., Schout D., B. G. Galas F. R., Venancio A. F. Alves, Malheiros D., O C Auler Jr. J., Ferreira A. F., R L Borsato M., Bezerra S. M., Gutierrez P. S., E G Caldini E. T., Pasqualucci C. A., Dolhnikoff M., H N Saldíva P. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1n1) infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010;181(1):72–79. Doi: 10.1164/rccm.200909-1420oc.
14. McGonagle D., O'Donnell J. S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia // Lancet Rheumatol. 2020;2(7): E437–445. Doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
15. Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // J. Thromb. Haemost. 2020;18(5):1094–1099. Doi: 10.1111/jth.14817.

Информация об авторах

Рыбакова Маргарита Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с патологом-анатомическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8404-1859; **Фионик Анатолий Михайлович**, кандидат медицинских наук, доцент, зав. патологом-анатомическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1125-0139; **Данилова Дарья Михайловна**, ассистент кафедры патологической анатомии с патологом-анатомическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4955-2108; **Мюрзеп Андрей Эдуардович**, ассистент кафедры патологической анатомии с патологом-анатомическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9211-9700; **Сычева Анастасия Михайловна**, врач-патологом-анатомом патологом-анатомического отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3207-5253; **Царегородцева Анастасия Дмитриевна**, врач-патологом-анатомом патологом-анатомического отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4886-5922.

Information about authors

Rybakova Margarita G., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy with Pathology Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8404-1859; **Fionik Anatoly M.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pathology Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1125-0139; **Danilova Daria M.**, Assistant of the Department of Pathological Anatomy with Pathology Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4955-2108; **Myurzep Andrey E.**, Assistant of the Department of Pathological Anatomy with Pathology Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9211-9700; **Sycheva Anastasiya M.**, Pathologist of the Pathoanatomical Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3207-5253; **Tsaregorodtseva Anastasia D.**, Pathologist of the Pathology Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4886-5922.



В помощь практическому врачу / Practical guidelines

© CC ① А. Н. Коренко, А. В. Амелин, А. А. Тимофеева, 2021
УДК 616.742.7-009.12 + 616.833.15-085.2/.3
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-47-51

А. Н. Коренко*, А. В. Амелин, А. А. Тимофеева

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

ГЕМИМАСТИКАТОРНЫЙ СПАЗМ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОТУЛИНИЧЕСКОГО НЕЙРОПРОТЕИНА ТИПА А

Поступила в редакцию 19.05.2021 г.; принята к печати 06.12.2021 г.

Резюме

Гемимастиаторный спазм (ГМС) – редкое заболевание нервной системы, при котором возникают односторонние, насилистственные спазмы жевательных мышц, иннервируемых двигательной порцией тройничного нерва. Причины, вызывающие ГМС, остаются до конца не изученными, однако наиболее вероятной является микроваскулярная компрессия. Для лечения ГМС предлагаются противосудорожные препараты, хирургическое лечение и ботулинетерапия.

Нами представлен клинический случай ГМС у 38-летней женщины, которая страдала этим заболеванием в течение 18 лет. Диагноз ГМС был установлен только спустя 10 лет после первого обращения к врачу. Спазмы могли возникать до нескольких сотен раз в день с продолжительностью до 15 с. Магнитно-резонансная томография позволила исключить нейроваскулярный конфликт. При электронейромиографии было выявлено аксональное поражение правого двигательного корешка тройничного нерва и спонтанная активность в жевательной мышце справа. Лечение антиконвульсантами было неэффективно. Пациентке была проведена ботулинетерапия с хорошим результатом лечения.

Ключевые слова: гемимастиаторный спазм, ботулинический токсин типа А, инъекции ботулинического нейротоксина, жевательная мышца, гипертрофия жевательных мышц

Для цитирования: Коренко А. Н., Амелин А. В., Тимофеева А. А. Гемимастиаторный спазм. Собственный опыт применения ботулинического нейропротеина типа А. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(3):47 – 51. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-47-51.

*Автор для связи: Алексей Николаевич Коренко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: korenkoan@mail.ru.

Aleksei N. Korenko*, Alexander V. Amelin, Alla A. Timofeeva

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

HEMIMASTICATORY SPASM. OWN EXPERIENCE OF USING BOTULINUM NEUROPROTEIN TYPE A

Received 19.05.2021; accepted 06.12.2021

Summary

Hemimasticatory spasm (HMS) is a rare disorder of the nervous system, in which there are unilateral, violent spasms of the masticatory muscles innervated by the motor portion of the trigeminal nerve. The causes of HMS remain largely unexplored, but microvascular compression is most likely. Anticonvulsants, surgical treatment and botulinum therapy can be applied for the treatment of HMS.

We presented a clinical case of HMS in a 38-year-old woman who had been suffering from this disease for 18 years. The diagnosis of HMS was established only 10 years after the first visit to the doctor. Spasms could occur up to several hundred times a day with a duration up to 15 seconds. The magnetic resonance imaging allowed to exclude neurovascular conflict. Electroneuromyography revealed axonal lesion of the right trigeminal motor root and spontaneous activity in the right masseter muscle. Anticonvulsant treatment was ineffective. The patient received botulinum therapy with a good treatment result.

Keywords: hemimasticatory spasm, botulinum toxin type A, botulinum neurotoxin injection, masseter muscle, masseteric hypertrophy

For citation: Korenko A. N., Amelin A. V., Timofeeva A. A. Hemimasticatory spasm. Own experience of using botulinum neuroprotein type A. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(3):47 – 51. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-3-47-51.

*Corresponding author: Aleksei N. Korenko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: korenkoan@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Гемимастикаторный спазм (ГМС) является редким неврологическим заболеванием, которое характеризуется непроизвольными односторонними пароксизмальными сокращениями (иногда болезненными спазмами) жевательных мышц и связано с поражением двигательных волокон тройничного нерва. Впервые ГМС описал W. R. Gowers еще в 1897 г., с тех пор в мировой литературе было описано около 80 случаев данного заболевания [1–5].

Причины возникновения ГМС остаются до конца не изученными, однако наиболее вероятной представляется микроваскулярная компрессия моторной ветви тройничного нерва [2]. В месте сосудисто-неврального конфликта развивается фокальная демиелинизация с нарушением функции натриевых каналов нейронов и формированием эктопических очагов возбуждения. ГМС может быть ассоциирован с гемиатрофией лица, при которой одной из вероятных причин обсуждается сдавление височного и темпорального нервов между сфеноидальной костью и верхним брюшком латеральной крыловидной мышцы [3].

У некоторых пациентов ГМС может встречаться в сочетании с линейной склеродермии, при которой изменения в глубоких тканях приводят к повреждению двигательного корешка тройничного нерва [5, 6]. В литературе описаны случаи возникновения ГМС при односторонних ишемических очагах в области моста мозга. При этом результаты электронейромиографии (ЭНМГ) показывают, что развитие заболевания может объясняться гиперактивностью моторного ядра тройничного нерва [7]. Гематомы в области мостомозжечкового угла также могут быть одной из причин ГМС [8].

В ГМС могут вовлекаться собственно жевательная мышца, ее височная порция, а также медиальная и латеральная крыловидные мышцы [2]. Одностороннее сокращение крыловидных мышц встречается редко и может приводить к отклонению нижней челюсти в противоположную сторону [9].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н., 38 лет, обратилась с жалобами на одностороннее непроизвольное сокращение жевательной мышцы справа, чрезмерное смыкание челюстей с разрушением зубной эмали с той же стороны. Из анамнеза известно, что впервые стала отмечать редко возникающие, не требующие лечения, насилиственные движения в нижней челюсти с 10-летнего возраста. С 28 лет сокращения жевательной мускулатуры приняли постоянный характер, в связи с чем пациентка была вынуждена обратиться к врачу. Был сформулирован диагноз «Фокальная эпилепсия» и назначено лечение противосудорожными препаратами, которые она принимала периодическими курсами, продолжительностью не более месяца. Эффективность

такой терапии она оценивала как неудовлетворительную, но пробовала применять их снова в надежде на улучшение, которое не наступало. На протяжении 10 лет симптомы ГМС постепенно нарастили и приобрели постоянный характер. Число спазмов не поддавалось точной оценке, но, по мнению пациентки, они возникали примерно до 500 раз в день и не беспокоили ночью. Длительность каждого приступа варьировалась от 1 до 15 с. Жевание, речь и смех являлись наиболее частыми триггерами спазма. Реже волнение и стресс провоцировали пароксизм. Симптомы ГМС усиливались в холодное время года. Насильственные движения уменьшались в утреннее время и при произвольном открытии рта. За полгода до обращения насилиственные сокращения стали сопровождаться болевым синдромом и затруднением при открывании рта из-за выраженного мышечного спазма. Диагноз ГМС был установлен через 28 лет от появления первых симптомов. Для уменьшения приступов пациентке повторно назначались противосудорожные препараты и миорелаксанты центрального действия, а также бензодиазепины. Однако данная терапия не приносила облегчения.

Пациентке неоднократно выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ), результаты которой не выявили острой сосудистой патологии, нейроваскулярного конфликта, неопластического процесса, а также другого очагового поражения головного мозга. Электроэнцефалография не выявила эпилептиформной активности.

По результатам электронейромиографии были выявлены признаки легкого аксонального поражения двигательного корешка правого тройничного нерва. Игольчатая электромиография (рис. 1) жевательной мышцы справа выявила умеренную спонтанную активность (потенциалы фибриляций + 2). Параметры мигательного рефлекса с обеих сторон были нормальными.

При объективном осмотре выявлены односторонняя гипертрофия жевательной мышцы справа, а также спонтанные сокращения жевательной, височной и переднего брюшка двубрюшной мышцы, которые сама пациентка не замечала. Отмечалась болезненность при пальпации жевательных мышц и в области проекции латеральной крыловидной мышцы справа. У пациентки отсутствовали какие-либо сопутствующие заболевания, способные объяснить существование локального киперкинеза, и семейный анамнез ГМС.

До обращения в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова пациентке дважды проводили сеансы ботулиноптерапии. После первого сеанса лечения пациентка отметила улучшение, однако спазм по-прежнему сохранялся. Повторный курс лечения привел к заметному уменьшению симптомов ГМС, однако односторонние инъекции в жевательную мышцу привели к ее выраженной гипотрофии, асимметрии лица и, как следствие, к временному косме-



Рис. 1. Игольчатая электромиография жевательной мышцы справа
Fig. 1. Needle electromyography of the masseter muscle on the right



Рис. 2. Пациентка до лечения. Непроизвольные сокращения различных пучков жевательной мышцы справа. Точки инъекций БН справа
Fig. 2. The patient before treatment. Involuntary contractions of various bundles of the masseter muscle on the right. Botulinum neuroprotein injection points on the right



Рис. 3. Результаты ботулиновтерапии через 4 недели
Fig. 3. Results of botulinum therapy after 4 weeks

тическому дефекту и неудовлетворенности результатами лечения.

Нами был проведен сеанс ботулиновтерапии с учетом предыдущих результатов лечения. Ботулинический нейропротеин (БН) был распределен между несколькими пучками жевательной мышцы не только справа, но и слева, а суммарная доза Абботулотоксина составила 50 ЕД (рис. 2).

При осмотре через 4 недели после сеанса ботулиновтерапии отмечалось полное регрессирование боли, мышечные спазмы возникали редко, не более 10 раз в день, а иногда полностью отсутствовали, лицо стало симметричным. Речь, смех, прием пищи перестали провоцировать возникновение ГМС (рис. 3). Местные и системные нежелательные явления отсутствовали.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ГМС является редким заболеванием, которое чаще встречается у женщин (70 % случаев) и возникает в среднем в возрасте 40 лет (от 12 до 63 лет) [2]. В нашем клиническом случае первые симптомы ГМС возникли в возрасте 10 лет, но лечение потребовалось лишь через 18 лет. Следует отметить, что правильная диагностика ГМС в описанном нами случае была сделана поздно — через 10 лет от первого обращения к врачу.

Ведущей жалобой нашей пациентки были насильтственные сокращения собственно жевательной мышцы, в то время как сокращение других мышц, иннервируемых двигательной порцией тройничного нерва, она не замечала, а врачи не диагностировали. Как и в случаях, описанных в литературе, у нашей пациентки речь, смех, прием пищи являлись триггерами ГМС, а болевой синдром сопровождал мышечные спазмы. ГМС усиливался в холодное время года, что отмечается и другими авторами [3, 10]. У нашей пациентки отсутствовала насильтвенная латеральная девиация нижней челюсти, которая может встречаться при ГМС [9].

Такие причины возникновения ГМС, как нейроваскулярный конфликт, инфаркты в области моста головного мозга, патология в области мостомозжечкового угла, а также заболевания соединительной ткани, в нашем клиническом случае отсутствовали [2, 3, 5–8].

В ходе обследования пациентки нами были выявлены признаки аксонального поражения двигательного корешка тройничного нерва, а также спонтанная активность в жевательной мышце справа, которые часто наблюдались в работах других авторов [3, 5, 6].

По данным литературы [3, 6, 10–13], терапевтический эффект от противосудорожных препаратов и транквилизаторов бензодиазепинового ряда у большинства пациентов является недостаточным, и только в некоторых случаях отмечалось уменьшение симптомов ГМС. В нашем наблюдении аналогичная терапия также оказалась неэффективной.

Эффективным способом лечения ГМС называют микрохирургическую декомпрессию. Однако данный метод может применяться только у пациентов с подтвержденным при МРТ нейроваскулярным конфликтом. Анализ данных показывает, что эффективность декомпрессии двигательного корешка тройничного нерва противоречива и требует большой выборки пациентов и более длительного послеоперационного наблюдения. Кроме того, описаны случаи рецидива ГМС спустя несколько месяцев после успешно проведенного оперативного лечения [4, 14, 15].

Согласно данным литературы [2, 3, 6, 7, 10, 11, 16, 17], наиболее эффективным и безопасным методом лечения ГМС являются инъекции препаратов БН в вовлеченные мышцы. Данный метод приме-

няется уже более 25 лет, и накоплено достаточно примеров его успешного применения для купирования ГМС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш опыт применения ботулинотерапии при этом заболевании подтвердил его высокую эффективность и безопасность. Однако, по нашему мнению, для сохранения симметрии лица и достижения наибольшей удовлетворенности пациента инъекции БН в жевательные мышцы необходимо выполнять с обеих сторон. Таким образом, учитывая высокую эффективность и безопасность ботулинотерапии, данный метод может быть предложен как средство первого выбора в лечении ГМС.

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. Christie C., Rodri'guez-Quiroga S. A., Arakaki T. et al. Hemimasticatory spasm: Report of a case and review of the literature // Tremor Other Hyperkinet. Mov. – 2014. – Vol. 4. Doi: 10.7916/D8QF8QWD.
2. Radhakrishnan D. M., Goyal V., Shukla G. et al. Hemi Masticatory Spasm: Series of 7 Cases and Review of Literature // Mov. Disord. Clin. Pract. 2019. – Vol. 6, № 4. – P. 316–319. Doi: 10.1002/mdc3.12760.
3. Cruccu G., Inghilleri M., Berardelli A. et al. Pathophysiology of hemimasticatory spasm // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1994. – № 57. – P. 43–50. Doi: 10.1136/jnnp.57.1.43.
4. Observation of Effects of Different Surgical Treatments on Unilateral Masticatory Muscle Spasm / G. Wu, J. Ouyang, Z. Zhang, R. Liu // World Neurosurg. – 2018. – № 110. – P. E560–E566. Doi: 10.1016/j.wneu.2017.11.050. Epub 2017 Nov 20.
5. Danisi F., Guidi E. Characterization and Treatment of Unilateral Facial Muscle Spasm in Linear Scleroderma: A Case Report. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). – 2018. – Vol. 8. – P. 531. Doi: 10.7916/D88S5XJP. eCollection 2018.
6. Kim H. J., Jeon B. S., Lee K. Hemimasticatory spasm associated with localized scleroderma and facial hemiatrophy // Arch. Neurol. – 2000. – Vol. 57. – P. 576–580. Doi: 10.1001/archneur.57.4.576.
7. Gunduz A., Karaali-Savrun F., Uluduz D. Hemi masticatory spasm following pontine infarction // Mov Disord. – 2007. – Vol. 22. – P. 1674–1675. Doi: 10.1002/mds.21406.

8. Gopalakrishnan C. V., Dhakoji A., Nair S. Hemimasticatory spasm following surgery for vestibular schwannoma // Mov. Disord. – 2011. – Vol. 26. – P. 2481–2482. Doi: 10.1002/mds.23988.
9. Kumar N., Krueger B. R., Ahlskog J. E. Hemimasticatory spasm with lateral jaw deviations // Mov. Disord. – 2008. – Vol. 23. – P. 2265–2266. Doi: 10.1002/mds.22304.
10. Hemi masticatory spasm: clinical and electro physiologic observations / R. G. Auger, W. J. Litchy, T. L. Cascino, J. E. Ahlskog // Neurology. – 1992. – Vol. 42. – P. 2263–2266. Doi: 10.1212/wnl.42.12.2263
11. Long term follow up of a hemimasticatory spasm / A. Esteban, A. Traba, J. Prieto, F. Grandas // Acta Neurol Scand. – 2002. – Vol. 105. – P. 67–72. Doi: 10.1034/j.1600-0404.2002.00119.x
12. Mir P., Gilio F., Edwards M. et al. Alteration of central motor excitability in a patient with hemimasticatory spasm after treatment with botulinum toxin injections // Mov Disord. – 2006. – Vol. 21. – P. 73–78. Doi: 10.1002/mds.20653.
13. Botulinum toxin in a case of hemimasticatory spasm with severe worsening during pregnancy / M. G. Cersósimo, A. Bertotti, C. U. Roca, F. Micheli // Clin. Neuropharmacol. – 2004. – Vol. 27. – P. 6–8. Doi: 10.1097/00002826-200401000-00004.
14. Wang Y. N., Dou N. N., Zhou Q. M. et al. Treatment of hemi masticatory spasm with micro vascular decompression // J. Craniofac Surg. – 2013. – Vol. 24. – P. 1753–1755. Doi: 10.1097/SCS.0b013e318295025a
15. Hemimasticatory spasm: clinical and electrophysiologic observations / R. G. Auger, W. J. Litchy, T. L. Cascino, J. E. Ahlskog. Doi: 10.1212/wnl.42.12.2263
16. Ebersbach G., Kabus C., Schelosky L. et al. Hemimasticatory spasm in hemi facial atrophy: diagnostic and therapeutic aspects in two patients // Mov. Disord. – 1995. – Vol. 10. – P. 504–507. Doi: 10.1002/mds.870100417.
17. Kim J. H., Han S. W., Kim Y. J. et al. A Case of Painful Hemimasticatory Spasm with Masseter Muscle Hypertrophy Responsive to Botulinum Toxin // Journal of Movement Disorders. – 2009. – Vol. 2. – P. 95–97. Doi: 10.14802/jmd.09026.
4. Wu G., Ouyang J., Zhang Z., Liu R. Observation of Effects of Different Surgical Treatments on Unilateral Mastectomy Muscle Spasm // World Neurosurg. 2018;(110):560–566. Doi: 10.1016/j.wneu.2017.11.050. Epub 2017 Nov 20.
5. Danisi F., Guidi E. Characterization and Treatment of Unilateral Facial Muscle Spasm in Linear Scleroderma: A Case Report // Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). 2018;(8):531. Doi: 10.7916/D88S5XJP. eCollection 2018.
6. Kim H. J., Jeon B. S., Lee K. Hemimasticatory spasm associated with localized scleroderma and facial hemiatrophy // Arch Neurol. 2000;(57):576–580. Doi: 10.1001/archneur.57.4.576.
7. Gunduz A., Karaali-Savrun F., Uluduz D. Hemi masticatory spasm following pontine infarction // Mov Disord. 2007;(22):1674–1675. Doi: 10.1002/mds.21406.
8. Gopalakrishnan C. V., Dhakoji A., Nair S. Hemimasticatory spasm following surgery for vestibular schwannoma // Mov Disord. 2011;(26):2481–2482. Doi: 10.1002/mds.23988
9. Kumar N., Krueger B. R., Ahlskog J. E. Hemimasticatory spasm with lateral jaw deviations // Mov Disord. 2008; (23):2265–2266. Doi: 10.1002/mds.22304.
10. Auger R. G., Litchy W. J., Cascino T. L., Ahlskog J. E. Hemi masticatory spasm: clinical and electro physiologic observations // Neurology. 1992;(42):2263–2266. Doi: 10.1212/wnl.42.12.2263
11. Esteban A., Traba A., Prieto J., Grandas F. Long term follow up of a hemimasticatory spasm // Acta Neurol Scand. 2002;(105):67–72. Doi: 10.1034/j.1600-0404.2002.00119.x
12. Mir P., Gilio F., Edwards M. et al. Alteration of central motor excitability in a patient with hemimasticatory spasm after treatment with botulinum toxin injections // Mov Disord. 2006;(21):73–78. Doi: 10.1002/mds.20653.
13. Cersósimo MG, Bertotti A, Roca CU, Micheli F. Botulinum toxin in a case of hemimasticatory spasm with severe worsening during pregnancy // Clin Neuropharmacol. 2004;(27):6–8. Doi: 10.1097/00002826-200401000-00004
14. Wang Y. N., Dou N. N., Zhou Q. M. et al. Treatment of hemi masticatory spasm with micro vascular decompression // J Craniofac Surg. 2013;(24):1753–1755. Doi: 10.1097/SCS.0b013e318295025a.
15. Auger R. G., Litchy W. J., Cascino T. L., Ahlskog J. E. Hemimasticatory spasm: clinical and electrophysiologic observations. Doi: 10.1212/wnl.42.12.2263
16. Ebersbach G., Kabus C., Schelosky L. et al. Hemimasticatory spasm in hemi facial atrophy: diagnostic and therapeutic aspects in two patients // Mov Disord. – 1995;(10):504–507. Doi: 10.1002/mds.870100417.
17. Kim J. H., Han S. W., Kim Y. J. et al. A Case of Painful Hemimasticatory Spasm with Masseter Muscle Hypertrophy Responsive to Botulinum Toxin // Journal of Movement Disorders. 2009;(2):95–97. Doi: 10.14802/jmd.09026.

REFERENCES

1. Christie C., Rodríguez-Quiroga S. A., Arakaki T. et al. Hemimasticatory spasm: Report of a case and review of the literature // Tremor Other Hyperkinet Mov. 2014;4. Doi: 10.7916/D8QF8QWD.
2. Radhakrishnan D. M., Goyal V., Shukla G. Hemi Masticatory Spasm: Series of 7 Cases and Review of Literature // Mov Disord Clin Pract. 2019;6(4):316–319. Doi: 10.1002/mdc3.12760.
3. Cruccu G., Inghilleri M., Berardelli A. et al. Pathophysiology of hemimasticatory spasm // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;(57): 3–50. Doi: 10.1136/jnnp.57.1.43.

Информация об авторах

Коренко Алексей Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2659-9421; **Амелин Александр Витальевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6437-232X; **Тимофеева Алла Аркадьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7166-2683.

Information about authors

Korenko Aleksei N., Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2659-9421; **Amelin Alexander V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6437-232X; **Timofeeva Alla A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7166-2683.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» – официальный научный журнал ПСПбГМУ, 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 докторских и кандидатских 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, высыпается 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 публикаций».

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 исследования, 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). 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, публикующимся 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 изменить 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, присылаемой 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 *.jpg, *.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 подрисуночную 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 издающим/издательством 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. Звартай
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 sent 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 stated 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 pagebypage 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., Usualiev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprostheses replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // The Scientific Notes of Pavlov University. – 2016. – 2016. – Т. 23, № 1. – Р. 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., Usualiev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprostheses 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 23.03.2022 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}.

Бумага офсетная. Печ. л. 7,5. Тираж 1000 экз. № 28/22.

РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

© УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2021