



Н. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

# THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

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

Editor-in-chief  
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXVIII · № 4 · 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 · № 4 · 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

## Обзоры и лекции

Полушкин А. Ю., Залялов Ю. Р., Тотолян Н. А., Кулагин А. Д., Скоромец А. А.	
ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТОД (обзор литературы).....	9
Галебская Л. В., Васина Л. В., Галкин М. А., Тарасова Ю. В.	
ФОСФОЛИПАЗА А <sub>2</sub> ЯДА ГАДЮКОВЫХ. БИОХИМИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ БЕЛКА В КРОВЯНОМ РУСЛЕ ЧЕЛОВЕКА. ЧАСТЬ 1 (обзор литературы).....	22

## Оригинальные работы

Карабак И. А., Карев В. Е.	
МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ И ИХ РОЛЬ В ФИБРОГЕНЕЗЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С.....	29
Лебедева А. А., Куликов А. Н., Ковальчук Ю. П., Кадинская М. И., Гинзбург А. М., Власов Т. Д.	
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....	38
Манихас А. Г., Пасекова Д. С., Топузов Э. Э.	
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПЕРВИЧНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ.....	48
Потапчук А. А., Терентьев Ф. В.	
ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.....	56
Тюсова О. В., Павлова О. В.	
АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА ПРИ ДИСТАНЦИОННОМ ОБУЧЕНИИ.....	63
Ирхина М. Д., Ветрова М. В.	
ЖУРНАЛЬНЫЙ КЛУБ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ОБУЧЕНИЯ.....	72
Анисимова К. А., Давлетбаева Л. И., Баландов С. Г., Василевский Д. И.	
ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ.....	81
Правила для авторов.....	86

# CONTENTS

## Reviews and lectures

Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Totolyan N. A., Kulagin A. D., Skoromets A. A.

HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE SCLEROSIS: A MODERN VIEW OF THE METHOD (review of literature) ..... 9

Galebskaya L. V., Vasina L. V., Galkin M. A., Tarasova Yu. V.

VIPERIDAE SNAKE VENOM PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub>. BIOCHEMICAL TARGETS FOR THE ACTION OF PROTEIN IN THE HUMAN BLOOD CIRCULATORY SYSTEM. PART 1 (review of literature) ..... 22

## Original papers

Karabak I. A., Karev V. E.

INTERCELLULAR INTERACTIONS AND THEIR ROLE IN FIBROGENESIS IN CHRONIC HEPATITIS C ..... 29

Lebedeva A. A., Kulikov A. N., Kovalchuk Yu. P., Kadinskaya M. I., Ginzburg A. M., Vlasov T. D.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THROMBOTIC EVENTS IN PATIENTS WITH SEVERE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 ..... 38

Manikhas A. G., Pasekova D. S., Topuzov E. E.

QUALITY OF LIFE OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH HORMONE RECEPTOR POSITIVE BREAST CANCER USING PRIMARY ENDOCRINE THERAPY ..... 48

Potapchuk A. A., Terentyev F. V.

PHYSICAL REHABILITATION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ONCOHEMATOLOGICAL PATHOLOGY AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION ..... 56

Toussova O. V., Pavlova O. V.

ADAPTATION POTENTIAL OF MEDICAL STUDENTS IN DISTANCE LEARNING ..... 63

Irkhina M. D., Vetrova M. V.

JOURNAL CLUB IN ENGLISH AT MEDICAL UNIVERSITY AS PROMISING LEARNING TOOL ..... 72

Anisimova K. A., Davletbaeva L. I., Balandov S. G., Vasilevsky D. I.

EVALUATION OF RISK FACTORS FOR BARIATRIC SURGERY IN ELDERLY PATIENTS WITH MORBID OBESITY ..... 81

Regulations for authors ..... 86



Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© ① СС Коллектив авторов, 2021  
УДК 616.832-004.2-08 : 612.119-089.843] :612.017.1.019.941  
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21

**А. Ю. Полушин\*, Ю. Р. Залялов, Н. А. Тотолян, А. Д. Кулагин, А. А. Скоромец**

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

## ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТОД (обзор литературы)

Поступила в редакцию 24.12.2021 г.; принята к печати 25.02.2022 г.

### Резюме

В мире отмечается рост заболеваемости рассеянным склерозом. Лишь в половине случаев стандартная терапия позволяет на непродолжительное время добиваться контроля над этим заболеванием. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток является перспективным и эффективным методом лечения аутоиммунных заболеваний, в том числе рассеянного склероза. За последние 20 лет достигнут прогресс в понимании иммунных механизмов метода. Значимо уменьшена частота и выраженность нежелательных явлений терапии за счет снижения интенсивности режимов кондиционирования. Целью настоящего обзора является анализ научных публикаций, посвященных эффективности метода, данных по выбору оптимальных условий и критериев его применения при рассеянном склерозе.

**Ключевые слова:** клиническая апробация, высокодозная иммуносупрессивная терапия, рассеянный склероз, гемопоэтические стволовые клетки, трансплантация, иммунотерапия, аферез, мобилизация

**Для цитирования:** Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Тотолян Н. А., Кулагин А. Д., Скоромец А. А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы). Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(4):9–21. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.

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

**Alexey Yu. Polushin\*, Yuri R. Zalyalov, Natalia A. Totolyan, Alexander D. Kulagin,  
Alexander A. Skoromets**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE SCLEROSIS: A MODERN VIEW OF THE METHOD (review of literature)

Received 24.12.2021; accepted 25.02.2022

### Summary

There is an increase in the incidence of multiple sclerosis in the world. Only in half of the cases, standard therapy allows for a short time to achieve control over this disease. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic stem cells transplantation is a promising and effective method of treating autoimmune diseases, including multiple sclero-

sis. Over the past 20 years, progress has been made in understanding the immune mechanisms of the method. At present, the frequency and severity of adverse events of therapy significantly decreased by reducing the intensity of conditioning regimens. The objective of this review was to analyze scientific publications on the effectiveness of the method, and the data on the optimal conditions and criteria for its use in multiple sclerosis.

**Keywords:** clinical approbation, high-dose immunosuppressive therapy, multiple sclerosis, hematopoietic stem cells, transplantation, immunotherapy, apheresis, mobilization

**For citation:** Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Totolyan N. A., Kulagin A. D., Skoromets A. A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):9–21. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.

\*Corresponding author: Alexey Yu. Polushin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: alexpolushin@yandex.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в мире регистрируется рост заболеваемости рассеянным склерозом (РС) [1–3]. К сожалению, современное лечение, являясь высокозатратным, лишь в половине случаев позволяет на непродолжительное время добиваться контроля над заболеванием. В связи с этим в европейских странах уже разрабатываются государственные программы по включению в стандарты лечения активного РС метода высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) [4, 5]. В Российской Федерации метод ВИСТ-АТГСК используется при тяжелых аутоиммунных заболеваниях с середины 1990-х гг. [6, 7].

С 2018 г. исследование эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при РС проводилось в качестве программы «Оказания специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации больным рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток» (ИН 2018-28-1 Минздрава России) [8, 9].

Целью настоящего обзора является анализ данных научных публикаций по выбору оптимальных условий и критерии проведения ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе. Информация может быть использована для последующего обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с РС в Российской Федерации.

В соответствии с целью исследования осуществлен поиск научных публикаций в базах данных «Pubmed», «Scopus» и «РИНЦ». Алгоритм поиска включал в себя поисковые запросы по ВИСТ-АТГСК (HDIT-AHSCT), «stem cells» и «multiple sclerosis».

Выполнен анализ и обобщены данные научной литературы по следующим вопросам:

- 1) алгоритм и этапы методики ВИСТ-АТГСК;
- 2) иммунопатогенетическое обоснование ВИСТ-АТГСК при РС;
- 3) клинические исследования ВИСТ-АТГСК при РС;
- 4) режимы кондиционирования при ВИСТ-АТГСК;
- 5) критерии отбора пациентов с РС для ВИСТ-АТГСК.

В анализ включали публикации с высоким уровнем доказательности: публикации результатов рандомизированных и контролируемых экспериментальных и клинико-лабораторных исследований. Также анализировали международные консенсусные рекомендации экспертизных групп.

## ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ВИСТ-АТГСК

1. *Мобилизация* гемопоэтических стволовых клеток – стимуляция выхода CD34+ -гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) из костного мозга в периферический кровоток с целью последующего афереза. Для стимуляции используют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в монорежиме, либо в сочетании с циклофосфамидом (рис. 1). По данным исследований, статистически значимых различий между подобными подходами для последующего безрецидивного течения не выявлено [10]. Также не получено значимых различий при сравнении групп с иммуноселекцией CD34+ -клеток и без нее, что привело к удешевлению технологии [11]. Возраст пациента, индивидуальные особенности функционирования костного мозга, предшествующая терапия являются факторами, которые могут влиять на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток.

2. *Аферез* – забор CD34+ -клеток из периферической крови аппаратным способом для последующей криоконсервации. Аферез ГСК может занимать 1–2 дня. Оптимальное количество CD34+ -клеток в трансплантате должно быть 2–5·10<sup>6</sup>/кг веса реципиента.

3. *Криоконсервация трансплантата* – хранение трансплантата в жидким азоте с добавлением в него криопротектора (диметилсульфоксид) на время перерыва в лечении и проведения режима кондиционирования.

4. *Режим кондиционирования* (РК) – проведение высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) с целью деплеции аутореактивных Т- и В-лимфоцитов. Режимы кондиционирования перед АТГСК гетерогенны по интенсивности и делятся от 4 до 7 дней. В ряде работ показана эффективность высокоинтенсивного, миелоаблативного режима с включением циклофосфамида и бусульфана даже у пациентов с прогрессирующими формами РС [12]. Однако применение высокоинтенсивных режимов кондиционирования сопровождается

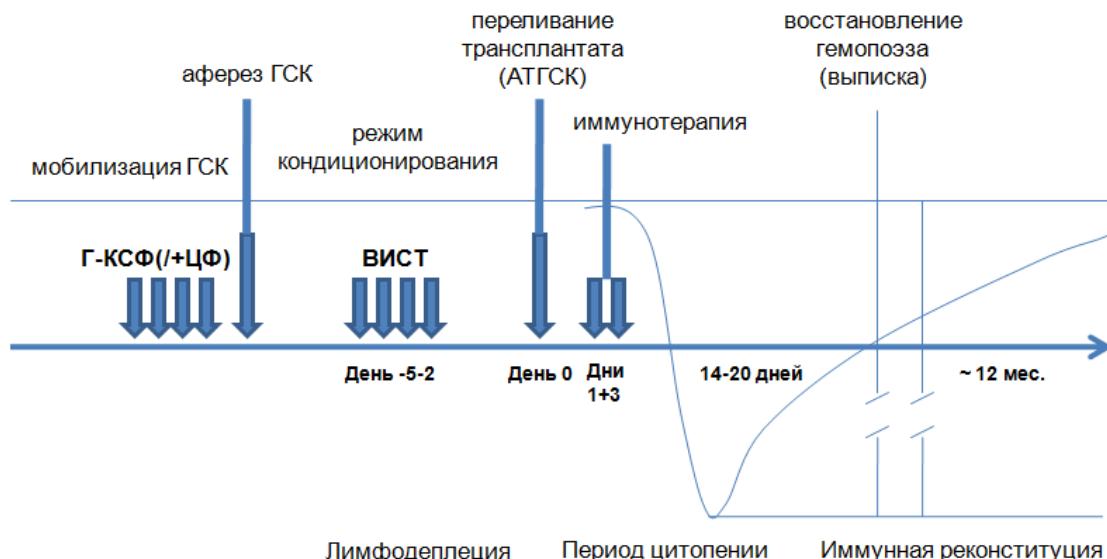


Рис. 1. Этапы ВИСТ-АТГСК: Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ВИСТ – высокодозная иммуносупрессивная терапия; АТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЦФ – циклофосфамид

Fig. 1. Stages of HDIT-AHSCT: G-CSF – granulocyte colony stimulating factor; HSC – hematopoietic stem cells; HDIT – high-dose immunosuppressive therapy; AHSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; CPh – cyclophosphamide

неблагоприятным профилем токсичности и может приводить к увеличению ассоциированной с терапией летальности. Использование режимов низкой и средней интенсивности часто не сопровождается значимой токсичностью и демонстрирует высокую эффективность у пациентов с ремиттирующим РС. Вопрос выбора режима кондиционирования при прогрессирующем течении РС остается открытым.

5. АТГСК – размораживание и переливание трансплантата (день 0). Продолжительность процедуры составляет менее получаса. Первичная цель переливания аутотрансплантата – более быстрое восстановление пула наивных иммунокомпетентных клеток и сокращение периода цитопении.

6. Иммунотерапия – использование антитимоцитарного глобулина (АТГ) для дополнительной деплазии Т-лимфоцитов, содержащихся в трансплантате, и лимфоцитов в циркуляции, выживших после химиотерапии. Кроме того, АТГ обладает иммуномодулирующим действием за счет увеличения экспансии Т-регуляторных клеток, что, в свою очередь, положительно влияет на процессы иммунологической толерантности [13].

7. Период цитопении – период низкого уровня клеток крови в циркуляции. Является прогнозируемым осложнением ВИСТ, но не ее целью. На этом этапе в рамках стандартных протоколов проводится сопроводительная противовирусная, антибактериальная и антимикотическая терапия, при необходимости – гемотрансфузионная поддержка.

8. Период восстановления гемопоэза – достижение референтных уровней клеток крови, «выход» из цитопении. На этом этапе возможно применение Г-КСФ для сокращения периода цитопении в среднем на 5 – 7 дней. После устойчивого

восстановления гемопоэза, при уровнях лейкоцитов  $>1 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $>0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $>20 \cdot 10^9/\text{л}$  и отсутствии потребности в трансфузиях компонентов крови, токсических органных, инфекционных и геморрагических осложнений, пациент может быть выписан из стационара.

9. Консолидация – возможная терапевтическая опция для поддержания эффекта ВИСТ (например, при быстропрогрессирующем РС). Консолидация (поддержка ремиссии) может включать в себя дополнительную иммуносупрессивную терапию и проводиться исключительно в рамках внутренних протоколов специализированных центров. На сегодняшний день единый протокол посттрансплантационного ведения пациентов с РС не разработан.

Перечисленные этапы ВИСТ-АТГСК показаны на рис. 1.

## ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА ВИСТ-АТГСК ПРИ РС

Рассеянный склероз – перспективное заболевание для применения метода ВИСТ-АТГСК в связи с тем, что является классическим аутоиммунным заболеванием, связанным с нарушением иммунологической толерантности и целью иммунопатогенетических событий, направленных против нервной системы, включая этапы распознавания и презентации антигенов, активацию, пролиферацию и дифференцировку клеток адаптивного иммунного ответа. Представление о том, что ГСК при аутоиммунных заболеваниях интактны, а в патологический процесс вовлекаются иммунокомпетентные клетки на ранних этапах дифференцировки, позволило предположить и подтвердить эффектив-

ность аутологичной и сингенной трансплантации костного мозга в экспериментальных моделях при ревматоидном артрите и экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите с использованием иммunoабляции высокодозным циклофосфамидом и тотальным облучением тела (total body irradiation, TBI) [14–16].

Потенциальная эффективность ВИСТ с последующей АТГСК основана на двойном эффекте:

1) элиминация патогенетически значимых аутоактивных Т- и В-лимфоцитов за счет применения высокодозной иммunoупрессивной терапии с последующей репопуляцией *de novo* «наивных» лимфоцитов из введенного аутотрансплантата;

2) формирование иммunoологической толерантности к специфичным для заболевания антигенам [17–19].

Концепция эффективности ВИСТ-АТГСК основана на ожидаемом достижении иммunoной реконституции после глубокой лимфодеплазии и восстановления адекватного баланса между аутоактивными клетками, с одной стороны, и клетками, отвечающими за иммunoупрессию и иммunoрегуляцию, – с другой. Ожидаемым эффектом является также достижение длительной иммunoологической аутотолерантности. Отсутствие новых очагов активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и клинических рецидивов после ВИСТ-АТГСК у пациентов с агрессивными формами РС коррелирует со снижением циркулирующих в крови субпопуляций клеток с фенотипами Th17 и  $\alpha\beta$ Th1/Th17 [17].

Ввиду интактности стволовых клеток при АИЗ не требуется миелоабляция, что на определенном этапе позволило отказаться от высокointенсивных миелоаблативных режимов кондиционирования с сохранением иммunoаблативного действия – тотальной элиминации аутоактивных клонов Т- и В-лимфоцитов.

Однако использование немиелоаблативного режима кондиционирования (только ВИСТ) при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите без поддержки гемопоэтических стволовых клеток (непосредственно АТГСК) не приводило к достижению долгосрочной ремиссии, что свидетельствует о возможных иммuno-modулирующих эффектах самой АТГСК [20]. Исследования показали, что предполагаемая редиверсификация репертуара клеток (иммunoологическая реконституция) может иметь место именно после АТГСК. Непосредственно после реинфузии аутологичных ГСК возможна селективная экспансия небольшого количества аутоактивных клонов Т-лимфоцитов, сохранившихся после проведенного режима кондиционирования. Кроме того, в самом трансплантате также содержится примесь Т-лимфоцитов, которые могут быть компонентом для последующей иммunoной реконституции. Иммунотерапия АТГ в первые дни после АТГСК ( $\Delta + 1$ ,  $\Delta + 2$ ,  $\Delta + 3$ ) приводит к дополнительной лимфодеплазии и истощению субпопуляций Т-лимфоцитов MAIT (mucosal associated invariant), характеризующихся фенотипом CD8+ и секрецией провоспалительных интерлейкинов IL-17 и интерферона-гамма [21].

Вторая фаза Т-клеточной реконституции начинается в тимусе, где происходит иммunoологическое «обучение», дифференцировка и созревание Т-лимфоцитов, после чего «наивные» Т-лимфоциты циркулируют в кровотоке и периферических лимфоидных органах, участвуя в «перезагрузке» иммunoной системы. У пациентов без признаков активности заболевания наблюдается ранняя экспансия CD8+ PD-1+ Т-лимфоцитов и инверсия CD4/CD8. В первые месяцы после процедуры происходит расширение репертуара CD8+ и в меньшей степени CD4+ Т-клеток. Также известно, что аутоактивные CD34+ клетки могут участвовать в дифференцировке GFAP-продуцирующих реактивных астроцитов. Через 1–2 года происходит экспансия наивных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, имеющих тимическое происхождение, с более широким клonalным разнообразием. Наблюдается увеличение пула регуляторных CD4+ CD25+ CD127– FoxP3+ Т-лимфоцитов, способствующих развитию иммunoологической толерантности [22].

Изменения происходят и в репертуаре В-клеток. Профиль восстанавливющихся В-лимфоцитов после ВИСТ-АТГСК отличается от В-лимфоцитов до начала терапии. Особенностью реконституции В-клеток является преобладание «наивного» фенотипа (CD27-), тогда как до начала терапии имеет место дисбаланс в сторону провоспалительного профиля. Наблюдается уменьшение секреции провоспалительных цитокинов – ФНО, ИЛ-6, ГМ-КСФ – и увеличение уровня ИЛ-10. Эти изменения способствуют восстановлению иммunoологической аутотолерантности, которая может быть долговременной [23]. Изменения в системе адаптивного иммunoного ответа сохраняются длительное время уже после периода трансплантации и фазы репопуляции лимфоцитов, подтверждая концепцию иммunoной «перезагрузки» [24].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВИСТ-АТГСК ПРИ РС

По данным рабочей группы по лечению аутоиммunoных заболеваний (Autoimmune Diseases Working Party, ADWP), на сегодняшний день выполнено и официально зарегистрировано в регистре Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) более 3500 АТГСК при АИЗ. При этом более половины ВИСТ-АТГСК – пациентам с РС [25].

Несмотря на накопленный опыт, на сегодняшний день число завершенных клинических исследований ограничено, а полученные в них данные трудны для детального статистического обобще-

Таблица 1

## Клинические исследования эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе

Table 1

## Clinical studies of the efficacy and safety of HDIT-AHSCT in multiple sclerosis

КИ	NCT	Основная группа	Группа сравнения	Фаза
MIST	00273364	Cy-ATG	ПИТРС 2	II
BEAT-MS	04047628	BEAM-ATG	ПИТРС 2	III
RAM-MS	03477500	Cy-ATG	Алемтузумаб	III
HALT-MS	00288626	BEAM-ATG	ПИТРС 2	II
MOST	03342638	Cy-ATG + в/в Ig	—	III
COAST	—	Cy-ATG	Алемтузумаб/Окрелизумаб	II
NET-MS	—	BEAM-ATG	ПИТРС 2 линии	II
ACTiMuS	01815632	Ранняя ВИСТ-АТГСК	Поздняя ВИСТ-АТГСК	II
Immunoablation and AHST for aggressive MS	01099930	Bu-Cy-ATG	ПИТРС	II
ASTIMS	EudraCT 2007-000064-24	BEAM-ATG	Митоксантрон	II

При мечание: Bu — Busulfan (Бусульфан); BEAM — Bis-chloroethylnitrosourea (BCNU) (бис-хлорэтилнитрозомочевина), Etoposide (Этотопозид), cytosine Arabinoside (Ara-C; Цитозин-арабинозид), Melphalan (мелфалан); Cy — Cyclophosphamide (циклофосфамид), ATG — AntiThymocyte immunoGlobulin (антитимоцитарный глобулин); ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; NCT — National Clinical Trials (национальные клинические испытания); AHSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation (автологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток).

ния из-за гетерогенности групп пациентов, протоколов проведения процедуры и конечных точек исследований (табл. 1).

По данным исследования HALT-MS [26], у пациентов с активной формой рецидивирующе-рекомпенсирующего РС (PPPC) наблюдалась стойкая клиническая ремиссия в 77 % случаев в течение 5-летнего наблюдения. По результатам исследования ASTIMS [27], количество Т2-очагов уменьшилось у 79 % пациентов в течение 4-летнего наблюдения после ВИСТ-АТГСК. Высокоинтенсивный РК (Bu-Cy-ATG) показал полную клиническую и радиологическую ремиссию у 84 % пациентов при долговременном наблюдении — 6,7 (от 3,9 до 12,7) года [12].

Данные по эффективности ВИСТ-АТГСК по критериям NEDA (No Evidence of Disease Activity) в разных исследованиях представлены в сопоставлении с клиническими исследованиями лекарственной иммунотерапии при РС (рис. 2) [28]. Отсутствие клинических обострений, прогрессирования инвалидизации и активности по данным МРТ (эти три параметра в совокупности составляют оценку NEDA) в течение 3-летнего наблюдения отмечалось у 70–94 % пациентов после ВИСТ-АТГСК в сравнении с 22–48 % на фоне иммуносупрессивной терапии [12, 26, 29, 30]. Алемтузумабом (анти-CD52), Окрелизумабом (анти-CD20) и Даклизумабом (анти-CD25) — препаратами моноклональных антител разной направленности, относящихся к группе «высокоэффективной терапии РС» [31–33]. В этой связи интересны данные наиболее активных трансплантационных центров Италии в период с 1996 по

2016 г., где после ВИСТ-АТГСК (протокол BEAM-ATG) 122 пациентам (59 % — PPPC) 3-летнее безрецидивное течение наблюдалось у 91 % пациентов при PPPC и у 62 % с прогрессирующими типами РС ( $p < 0,001$ ), хотя следует принимать во внимание, что при вторично-прогрессирующем РС клинические обострения регистрируются редко, а при первично-прогрессирующем РС — исключительно редко. По данным одноцентрового исследования G. Mancardi [23], в течение 5 лет от ВИСТ-АТГСК критерий NEDA был соблюден у 72 % больных PPPC и у 55 % больных ВПРС ( $p = 0,07$ ).

Вышеприведенные данные указывают на эффективность ВИСТ-АТГСК, однако прямое сравнение результатов исследования невозможно ввиду разных критериев отбора пациентов, сроков наблюдения и параметров оценки эффективности.

По данным метаанализа J. T. Reston et al. [41], можно говорить о том, что длительность безрецидивного течения РС при режиме кондиционирования средней интенсивности (BEAM/Карбумустин) может оказаться выше, чем при использовании РК высокой интенсивности с тотальным облучением тела: 79,4 % (69,9–86,5 %) и 44,6 % (26,5–64,3 %) при длительности наблюдения 6–72 и 6–60 месяцев соответственно.

В исследовании MIST [42] 55 пациентам с РС выполнена ВИСТ-АТГСК, 55 получали терапию ПИТРС. Через год от начала лечения прогрессирование с нарастанием неврологического дефицита по шкале EDSS зарегистрировано лишь у 3 пациентов после ВИСТ-АТГСК и у 34 пациентов на фоне терапии ПИТРС. В группе ВИСТ-АТГСК отмечено

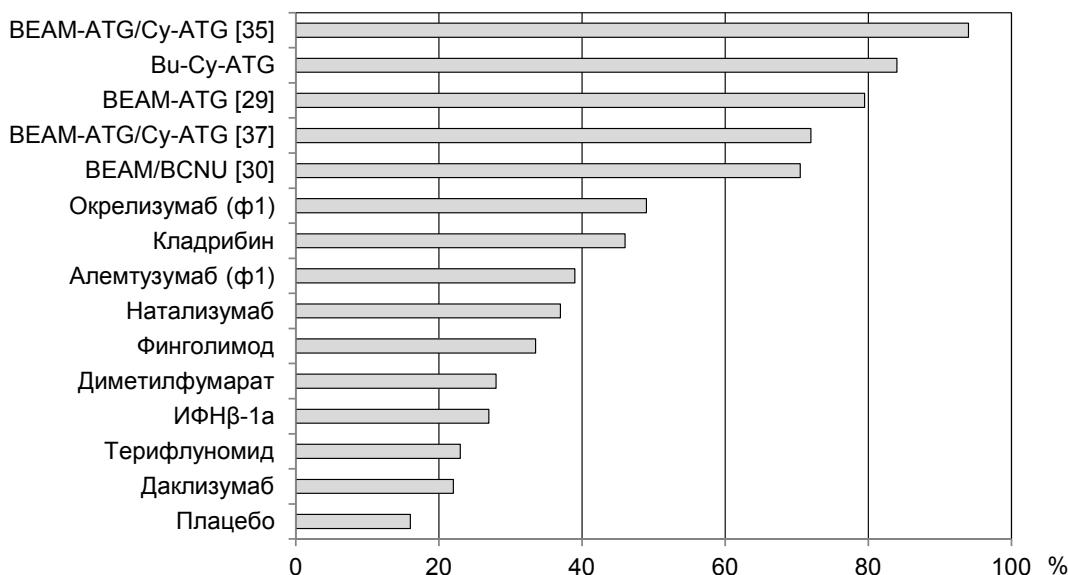


Рис. 2. Эффективность известной терапии при РС по критериям NEDA (%), по оси абсцисс.

Представлен сравнительный анализ результатов КИ (24 месяца от начала терапии) и ВИСТ-АТГСК (30–80,4 месяца от терапии) [12, 29–32, 34–40]: ф1 – первая фаза исследования; NEDA – отсутствие активности болезни по совокупности параметров обострений, нарастания инвалидизации и активности по данным МРТ; ИФНβ-1а – интерферон-бета-1а

Fig. 2. The efficacy of the known therapy in MS according to the NEDA criteria (% along the abscissa axis). A comparative analysis of the results of CT (24 months from the beginning of therapy) is presented and HDIT-AHSCT (30-80.4 months from the beginning of therapy) [12, 29–32, 34–40]: ф1 – the first phase of the study; NEDA – absence of disease activity according to the parameter part of exacerbations, increase in disability and activity according to MRI data; IFNβ-1a – interferon-beta-1a

улучшение по шкале EDSS на 1,02 (снижение), а в группе ПИТРС – прирост на 0,67 балла (межгрупповое сравнение – 1,7; 95 % CI, – 2,03 до – 1,29;  $p < 0,001$ ). Несмотря на впечатляющие результаты, следует отметить, что исследование имело ограничения, одно из которых – отсутствие в группе ПИТРС пациентов, получающих высокоэффективную терапию препаратами Окрелизумаб и Алемтузумаб.

Исследования по изучению эффективности ВИСТ-АТГСК при РС в период 1990–2000 гг. базировались на критериях включения пациентов с преимущественно высоким уровнем инвалидизации (EDSS не менее 6–6,5 балла), а 20 % из них были с первично-прогрессирующими рассеянным склерозом (ППРС). Длительное безрецидивное течение было достигнуто у 60–80 % пациентов в течение 3-летнего периода наблюдения [43]. При продолжении наблюдения до 10 лет после лечения клинических обострений не было у 65 % в группе ВПРС, а у 40 % пациентов с ППРС наблюдался позитивный эффект, связанный с улучшением качества жизни и когнитивных функций [43, 44]. Ограничения этого исследования связаны с итоговыми параметрами оценки, поскольку, как указывалось выше, критерий частоты обострений для прогрессирующих форм РС трудно рассматривать как оптимальный.

По данным НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, в течение срока наблюдения от 7 до 19 лет после ВИСТ-АТГСК прогрессирование неврологического дефицита после лечения с применением РК сред-

ней интенсивности составило всего  $+ (0,5 \pm 1,1)$  балла по EDSS. При этом балл прогрессирования по шкале MSSS на момент ВИСТ-АТГСК составлял  $(76,5 \pm 21,36)$ , а спустя  $(13 \pm 2,5)$  года –  $(62,43 \pm 25,05)$  ( $p = 0,015$ ), что может указывать на замедление скорости прогрессирования болезни [45]. Полученные результаты показывают, что ВИСТ-АТГСК позволила повлиять на агрессивность течения процесса и в среднем перевести ранговое значение MSSS из группы «Быстро прогрессирующее течение ЗВ» в группу «Прогрессирующее течение ЗА». Эти результаты в целом не противоречат ранее представленным данным ЕВМТ [37, 46, 47].

## НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ВЫБОРА РЕЖИМОВ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ВИСТ-АТГСК

Как указывалось выше, режимы кондиционирования (РК/ВИСТ) различают по интенсивности иммуносупрессии: высокой, средней и низкой интенсивности. Наиболее часто используемые РК приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, РК высокой интенсивности применяли (+) преимущественно в Северной Америке. Европейские же трансплантационные центры использовали в большинстве своем протоколы со сниженной интенсивностью. В период до 2010 г. в основном использовали режимы высокой и средней интенсивности, в последующем произошло смещение в сторону применения РК с циклофосфамидом, что послужило основанием

Таблица 2

Варианты высокодозных режимов кондиционирования в зависимости от интенсивности иммуносупрессии

Table 2

Variants of high-dose conditioning regimens depending on the intensity of immunosuppression

Режим	CIMBTR	EBMT
<i>ВИСТ высокой интенсивности</i>		
Cy + Alemtuzumab	+	–
Cy + TBI + ATG	+	–
Bu + Cy + ATG	+	–
<i>ВИСТ средней интенсивности</i>		
BEAM + ATG	+	+
BEAM	–	+
Cy + Thiotepa	–	+
Flu + Mel	–	+
Cy + ATG	+	+
<i>ВИСТ низкой интенсивности</i>		
Flu + Mel	–	+
Cy	–	+

Примечание: CIMBTR – Center for International Blood and Marrow Transplant Research; EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation; TBI – Total Body Irradiation; BCNU – bis-chloroethylnitrosourea; Bu – Busulfan; BEAM – Bis-chloroethylnitrosourea (BCNU), Melphalan; Cy – Cyclophosphamide, ATG – AntiThymocyte immunoGlobulin; Flu – Fludarabin; Mel – Melphalan.

для применения метода даже у пациентов с РС до 18 лет [48].

Со степенью интенсивности РК связывают продолжительность безрецидивного течения РС, а также выраженность ранних и отсроченных нежелательных явлений, связанных с терапией. В отчете регистра EBMT (2005) [49] устойчивый ответ наблюдался у 78 % пациентов после применения РК высокой интенсивности по сравнению с 68 % при РК средней интенсивности и 30 % при РК низкой интенсивности ( $p=0,0001$ ). Тем не менее, по данным J. T. Reston et al. [41], у пациентов с ВПРС наблюдалось более длительное безрецидивное течение после применения РК средней интенсивности, чем после применения РК высокой интенсивности (Bu-Cy, TBI-Cy и т. д.). По данным L. Arruda et al. [50], эффективность режима кондиционирования зависит в большей степени от лимфодеплеции, чем от миелоаблативности, а более длительный период лимфопении коррелирует с более длительным периодом безрецидивного течения [50].

Необходимо отметить, что, несмотря на информативность представленных отчетов, в исследованиях имелись определенные ограничения в виде вариабельности типов течения РС, критериев отбора пациентов и режимов кондиционирования.

Современные подходы при выборе интенсивности режимов кондиционирования учитывают накопленный опыт центров на основании анализа эффективности и степени рисков проводимого лечения.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВИСТ-АТГСК ПРИ РС

Базисные принципы ВИСТ-АТГСК при РС основаны на рекомендациях Европейского (EBMT) и Американского общества (ASBMT) по трансплантации крови и костного мозга [25, 51–54] и в обобщенном виде представлены ниже.

Уровень S/I (стандарт лечения/эффективность доказана, как минимум, в одном рандомизированном клиническом исследовании):

1) ВИСТ-АТГСК должна быть предложена пациентам с РС:

- с высокой клинической и МР-активностью (по крайней мере, 2 клинических обострения или 1 клиническое обострение с признаками МР-активности в виде накапливающих контрастное вещество (Gd+) очагов на постконтрастных Т1-ВИ или  $\geq 1$  новых очагов на Т2-ВИ в течение последних 12 месяцев);

- при неэффективности препаратов одной или более линий ПИТРС;

2) факторами потенциальной эффективности являются:

- способность самостоятельно передвигаться (EDSS  $\leq 5,5$ );

- возраст моложе 45 лет;

- длительность РС менее 10 лет.

Уровень СО/II (клиническая опция, отсутствуют «подтверждающие» результаты РК/эффективность по данным нерандомизированного КИ, когортные аналитические исследования):

1) пациенты с агрессивным РС (к критериям агрессивности относятся, по крайней мере,

2 клинических обострения или 1 клинический рецидив с очагом, накапливающим контрастное вещество, или новым очагом в Т2-режиме в течение последних 12 месяцев), с инвалидизацией в течение последних 12 месяцев, являются кандидатами. Учитывая потенциально необратимую инвалидизацию, таких пациентов можно рассматривать для ВИСТ-АТГСК до окончания полного курса ПИТРС;

2) пациенты с ВПРС должны рассматриваться для проведения ВИСТ-АТГСК преимущественно на фоне воспалительной активности (клинические рецидивы и Gd + /новые очаги на Т2 ВИ) с документированным прогрессированием в течение предыдущих 12 месяцев;

3) пациенты с ППРС должны рассматриваться для ВИСТ-АТГСК только на фоне воспалительной активности (Gd + и новые очаги на Т2-ВИ) с документированным очевидным прогрессированием инвалидизации в течение последних 12 месяцев;

4) пациенты с РС младше 18 лет могут рассматриваться для проведения ВИСТ-АТГСК только при агрессивном течении РС с подбором менее токсичных протоколов РК;

5) критерии отбора пациентов основаны на агрессивности течения заболевания, анализе анамнеза пациента и его коморбидности, анализе соотношения рисков и пользы от проводимого метода, а также личных и социальных аспектов пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ мирового опыта применения ВИСТ-АТГСК при РС позволяет отнести этот метод к высокоэффективной терапии рассеянного склероза при условии своевременного его применения, а именно – на стадии преобладания активного аутоиммунного воспаления над процессами необратимой нейродегенерации. В случае прогрессирующей стадии заболевания, на этапе, когда превалируют нейродегенеративные процессы, метод может оказаться отсроченным стабилизирующим эффект в отношении прогрессирования заболевания. Критерии отбора пациентов с РС для ВИСТ-АТГСК должны включать в себя демографические показатели, активность, тип течения и прогностически неблагоприятные факторы течения РС, критерии безопасности, исходя из наличия коморбидности и формирования реалистичных ожиданий пациента. С учетом накопленного трансплантационными центрами опыта снижения токсичности режимов кондиционирования, за последние 10 – 15 лет удалось снизить степень выраженности осложнений, сохранив достаточно высокую эффективность. Патофизиология рассеянного склероза, как и многих других неврологических заболеваний, не позволяет компенсировать терапией те патоморфологические изменения, которые произошли в центральной нервной системе до начала терапии, однако ВИСТ-АТГСК позволяет подавить текущий аутоиммунный процесс и, сле-

довательно, избежать дальнейшего повреждения и гибели нервной ткани, сопровождающихся усугублением необратимого неврологического дефицита. При достижении искомого длительного безрецидивного течения явным преимуществом метода может оказаться отсутствие необходимости приема препаратов, изменяющих течение РС, что соответствует оптимальному принципу контроля над заболеванием с помощью метода «однократного выключения» («one-off disease control»).

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдаены 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. Sumelahti M. L., Tienari P. J., Wikstrom J. et al. Regional and temporal variation in the incidence of multiple sclerosis in Finland 1979–1993 // Neuroepidemiology. – 2000. – Vol. 19. – P. 67–75. Doi: 10.1159/000026241
2. Incidence of multiple sclerosis in the United Kingdom: findings from a population-based cohort / A. Alonso, S. S. Jick, M. J. Olek, M. A. Hernan // J. Neurol. – 2007. – Vol. 254. – P. 1736–1741. Doi: 10.1007/s00415-007-0602-z.
3. Fromont A., Binquet C., Sauleau E. et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). Mult Scler. – 2012. – Vol. 18, № 8. – P. 1108–1115. Doi: 10.1177/1352458511433305.
4. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L. et al. A Belgian Consensus Protocol for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis // Acta Neurol Belg. – 2018. – Vol. 118, № 2. – P. 161–168. Doi: 10.1007/s13760-018-0905-0.
5. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases / J. Burman, A. Tolf, H. Hogglund, H. Askmark // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2018. – Vol. 89, № 2. – P. 147–155. Doi: 10.1136/jnnp-2017-316271.
6. Сизикова С. А., Лисуков И. А., Кулагин А. Д. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // Терапевт. арх. – 2002. – Т. 74, № 7. – С. 22–26.
7. Шевченко Ю. Л., Новик А. А., Кузнецов А. Н. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования российской кооперативной группы клеточной терапии // Невролог. журн. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 11–18.

8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. № 433н. «Об утверждении Положения об организации клинической аprobации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической аprobации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической аprobации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/360/original/Приказ\\_№433н\\_от\\_10\\_июля\\_2015\\_г\\_.pdf?1447421228](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/360/original/Приказ_№433н_от_10_июля_2015_г_.pdf?1447421228) (дата обращения: 10.12.2021).
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 июля 2015 г. № 474н. «О порядке дачи информированного добровольного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической аprobации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, формах информированного добровольного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической аprobации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и отказа от медицинской помощи в рамках клинической аprobации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/351/original/Приказ\\_№474н\\_от21июля\\_2015\\_г\\_.pdf?1447419558](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/351/original/Приказ_№474н_от21июля_2015_г_.pdf?1447419558) (дата обращения: 10.12.2021).
10. Currò D., Mancardi G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: 20 years of experience // *Neurol Sci.* – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 857–865. Doi: 10.1007/s10072-016-2564-3. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071689.
11. Moore J., Brooks P., Milliken S. et al. A pilot randomized trial comparing CD34-selected versus unmanipulated hemopoietic stem cell transplantation for severe, refractory rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, № 9. – P. 2301–2309. Doi: 10.1002/art.10495.
12. Atkins H. L., Bowman M., Allan D. et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial // *Lancet.* – Vol. 2016, № 388. – P. 576–585. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30169-6.
13. Feng X. et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells in vitro // *Blood.* – 2008. – Vol. 111. – P. 3675–3683. Doi: 10.1182/blood-2008-01-130146.
14. Karussis D. M., Slavin S., Lehmann D. et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis and induction of tolerance with acute immunosuppression followed by syngeneic bone marrow transplantation // *J. Immunol.* – 1992. – Vol. 148. – P. 1693–1698.
15. Karussis D. M., Vourka-Karussis U., Lehmann D. et al. Prevention and reversal of adoptively transferred, chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis with a single high dose cytoreductive treatment followed by syngeneic bone marrow transplantation // *J. Clin. Invest.* – Vol. 1993, № 92. – P. 765–772.
16. Van Gelder M., Kinwel-Bohré E. P., van Bekkum D. W. Treatment of experimental allergic encephalomyelitis in rats with total body irradiation and syngeneic BMT // *Bone Marrow Transplant.* – 1993. – Vol. 11. – P. 233–241.
17. Darlington P. J., Touil T., Doucet J. S. et al. Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation // *Ann Neurol.* – Vol. 2013, № 73. – P. 341–354. Doi: 10.1002/ana.23784.
18. Karnell F. G., Lin D., Motley S. et al. Reconstitution of immune cell populations in multiple sclerosis patients after autologous stem cell transplantation // *Clin. Exp. Immunol.* – 2017. – Vol. 189, № 3. – P. 268–278. Doi: 10.1111/cei.12985.
19. Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant / J. C. Massey, I. J. Sutton, D. D. F. Ma, J. J. Moore // *Front Immunol.* – 2018. – 12, № 9. – P. 410. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00410.
20. Meng L., Ouyang J., Zhang H. et al. Treatment of an autoimmune encephalomyelitis mouse model with nonmyeloablative conditioning and syngeneic bone marrow transplantation // *Restor Neurol. Neurosci.* – 2011. – Vol. 29. – P. 177–185. Doi: 10.3233/RNN-2011-0590.
21. Abrahamsson S. V., Angelini D. F., Dubinsky A. N. et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis // *Brain.* – 2013. – Vol. 136. – P. 2888–2903. Doi: 10.1093/brain/awt182.
22. Arruda L. C., Lorenzi J. C., Sousa A. P. et al. Autologous hematopoietic SCT normalizes miR-16, -155 and -142-3p expression in multiple sclerosis patients // *Bone Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 50. – P. 380–389. Doi: 10.1038/bmt.2014.277.
23. Mancardi G., Sormani M., Muraro P. et al. Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler.* – 2018. – Vol. 24, № 3. – P. 245–255. Doi: 10.1177/1352458517742532.
24. Snowden J., Sharrack B., Akil M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases – a guide for the generalist // *Clin Med (Lond).* – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. 329–334. Doi: 10.7861/clinmedicine.18-4-329.
25. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE) // *Bone Marrow Transplant.* – 2020. – Vol. 55, № 2. – P. 283–306. Doi: 10.1038/s41409-019-0684-0.
26. Nash R. A., Hutton G. J., Racke M. K. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): A 3-year interim report // *JAMA Neurol.* – 2015. – Vol. 72. – P. 159–169. Doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3780.
27. Mancardi G. L., Sormani M. P., Gualandi F. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial // *Neurology.* – 2015. – Vol. 84. – P. 981–988. Doi: 10.1212/WNL.0000000000001329.
28. Muraro P. A., Pasquini M., Atkins H. L. et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis // *JAMA Neurol.* – 2017. – Vol. 74. – P. 459–469. Doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5867.
29. Burman J., Jacobaeus E., Svenningsson A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2014. – Vol. 85. – P. 1116–1121. Doi: 10.1136/jnnp-2013-307207.
30. Nash R. A. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS // *Neurology.* – 2017. – Vol. 88. – P. 842–852. Doi: 10.1212/WNL.0000000000003660.
31. Jones J. L., Coles A. J. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab // *Exp Neurol.* – 2014. – Vol. 262. – P. 37–43. Doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.018.

32. Gelfand J. M., Cree B. A. C., Hauser S. L. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis // Neurotherapeutics. – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 835–841. Doi: 10.1007/s13311-017-0557-4.
33. Sormani M. P., Muraro P. A., Saccardi R. et al. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs // Mult Scler. – 2017. – Vol. 23. – P. 201–204. Doi: 10.1177/1352458516645670.
34. Polman C. H., O'Connor P. W., Havrdova E. et al. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // N Engl J Med. 2006;354(9):899–910. Doi: 10.1056/NEJMoa044397.
35. Burt R. K. et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study // Lancet Neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 244–253.
36. Giovannoni G., Comi G., Cook S. et al. CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 362, № 5. – P. 416–426. Doi: 10.1056/NEJMoa0902533.
37. Hamerschlak N. et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG // Bone Marrow Transplant. – 2010. – Vol. 45. – P. 239–248. Doi: 10.1038/bmt.2009.127.
38. Long term benefit of multiple sclerosis treatment: an investigation using a novel data collection technique / D. S. Conway, D. M. Miller, R. G. O'Brien, J. A. Cohen // Mult Scler. – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1617–1624. Doi: 10.1177/1352458512449681.
39. Gold R., Kappos L., Arnold D. L. et al. DEFINE Study Investigators // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 367, № 12. – P. 1098–1107. Doi: 10.1056/NEJMoa1114287.
40. Kappos L., O'Connor P., Radue E. W. et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial // Neurology. – 2015. – Vol. 8, № 15. – P. 1582–1591. Doi: 10.1212/WNL.0000000000001462.
41. Reston J. T., Uhl S., Treadwell J. R. et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review // Mult. Scler. – 2011. – Vol. 17. – P. 204–213.
42. Burt R. K., Balabanov R., Burman J. et al. Effect of non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // JAMA. – 2019. – Vol. 321, № 2. – P. 165–174. Doi: 10.1001/jama.2018.18743.
43. Fassas A. On the evolution of high-dose immunosuppressive therapy with autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis // Cell Ther Transplant. – 2010. – Vol. 2. – P. E000060.01. Doi: 10.3205/ctt-2010-en-000060.01.
44. Saccardi R. et al. for the Italian GITMO-Neuro Intergroup: Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. – 2005. – Vol. 105, № 6. – P. 2601–2607. Doi: 10.1182/blood-2004-08-3205.
45. Полушкин А. Ю., Залялов Ю. Р., Винокурова А. Н. и др. Эффективность высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при прогрессирующих типах рассеянного склероза: опыт НИИ ДОГИТ им. Р. М. Горбачевой // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 202.
46. Fassas A., Kimiskidis V. K., Sakellari I. et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: A single center experience // Neurology. – 2011. – Vol. 76, № 12. – P. 1066–1070. Doi: 10.1212/WNL.0b013e318211c537.
47. Cull G. et al. Lymphocyte reconstitution following autologous stem cell transplantation for progressive MS // Mult Scler J Exp Transl Clin. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 2055217317700167. Doi: 10.1177/2055217317700167.
48. Киргизов К. И., Скоробогатова Е. В., Бембеева Р. Ц. и др. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с тяжелыми рефрактерными формами рассеянного склероза // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 149–152. Doi: 10.15690/vsp.v12i1.572.
49. Gratwohl A., Passweg J., Bocelli-Tyndall C. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. Bone Marrow Transplantation. – 2005. – Vol. 35, № 9. – P. 869–879. Doi: 10.1038/sj.bmt.1704892.
50. Arruda L. C. M., de Azevedo J. T. C., de Oliveira G. L. V. et al. Immunological correlates of favorable long-term clinical outcome in multiple sclerosis patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation // Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 169. – P. 47–57. Doi: 10.1016/j.clim.2016.06.005.
51. Comi G. et al. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation // J. Neurol. – 2000. – Vol. 247. – P. 376–382. Doi: 10.1007/s004150050605.
52. Afanasyev B. V. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. 2nd Edition // Based on EBMT Recommendations of Cellular Therapy and Transplantation. – 2019. – Vol. 4, № 8. – P. 101–145. Doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145.
53. Duarte R. F. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe // Bone Marrow Transplant. – 2019. – Vol. 54, № 10. – P. 1525–1552. Doi: 10.1038/s41409-019-0516-2
54. Cohen J. A., Baldassari L. E., Atkins H. L. et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for treatment-refractory relapsing multiple sclerosis: position statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2019. – Vol. 25. – P. 845–854. Doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.014.

## REFERENCES

1. Sumelahti M. L., Tienari P. J., Wikstrom J., Palo J., Hakama M. Regional and temporal variation in the incidence of multiple sclerosis in Finland 1979–1993 // Neuroepidemiology. 2000;(19):67–75. Doi: 10.1159/000026241.
2. Alonso A., Jick S. S., Olek M. J., Hernan M. A. Incidence of multiple sclerosis in the United Kingdom: findings from a population-based cohort. J Neurol 2007;(254):1736–1741. Doi: 10.1007/s00415-007-0602-z.
3. Fromont A., Binquet C., Sauleau E., Fournel I., Desplains R. et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). Mult Scler. 2012;(8):1108–1115. Doi: 10.1177/1352458511433305.
4. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L., Deryck O. et al. A Belgian Consensus Protocol for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. Acta Neurol Belg. 2018;118(2):161–168. Doi: 10.1007/s13760-018-0905-0.
5. Burman J., Tolf A., Hoglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(2):147–155. Doi: 10.1136/jnnp-2017-316271.
6. Sizikova S. A., Lisukov I. A., Kulagin A. D., Kryuchkova I. V., Gilevich A. V., Chernykh E. R., Lepina O. Yu., Konenkova L. P., Zonova E. V., Shirinsky V. S., Sentyako-

- va T. N., Demin A. A., Kozlov V. A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases // Therapeutic Archive. 2002;74(7):22–26. (In Russ.).
7. Shevchenko Y. L., Novik A. A., Kuznetsov A. N., Afanasyev B. V., Lisukov I. A., Kozlov V. A., Myasnikov A. A., Rukavitsyn O. A., Ionova T. I., Melnichenko V. Ya., Fedorenko D. A., Baziy N. I., Shamansky S. V., Kulagin A. D., Kishtovich A. V., Ivanov P. A., Gorodokin G. Autologous transplantation of hematopoietic stem cells in multiple sclerosis: results of a study of the Russian cooperative cell therapy group. Neurological Journal. 2008;13(2):11–18. (In Russ.).
8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 433n. July 10, 2015. «On approval of the Regulations on the organization of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation and medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (including the procedure for referral of patients for such medical care), the standard form of the protocol of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation». Available at: [https://static-0.menzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/360/original/Приказ\\_№433н\\_от\\_10\\_июля\\_2015\\_r.pdf?1447421228](https://static-0.menzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/360/original/Приказ_№433н_от_10_июля_2015_r.pdf?1447421228) (accessed: 10.12.2021).
9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 474n July 21, 2015. «On the procedure for giving informed voluntary consent to the provision of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation, forms of informed voluntary consent to the provision of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation and refusal of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation». Available at: [https://static-0.menzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/351/original/Приказ\\_№474н\\_от21июля\\_2015\\_r.pdf?1447419558](https://static-0.menzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/351/original/Приказ_№474н_от21июля_2015_r.pdf?1447419558) (accessed: 10.12.2021).
10. Currò D., Mancardi G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: 20 years of experience // Neurol Sci. 2016;37(6):857–865. Doi: 10.1007/s10072-016-2564-3. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071689.
11. Moore J., Brooks P., Milliken S., Biggs J., Ma D., Handel M. et al. A pilot randomized trial comparing CD34-selected versus unmanipulated hemopoietic stem cell transplantation for severe, refractory rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002;46(9):2301–2309. Doi: 10.1002/art.10495.
12. Atkins H. L., Bowman M., Allan D. et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial // Lancet. 2016;388:576–585. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30169-6.
13. Feng X. et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells in vitro. Blood. 2008;111:3675–3683. Doi: 10.1182/blood-2008-01-130146.
14. Karussis D. M., Slavin S., Lehmann D. et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis and induction of tolerance with acute immunosuppression followed by syngeneic bone marrow transplantation // J Immunol. 1992;148:1693–1698.
15. Karussis D. M., Vourka-Karussis U., Lehmann D. et al. Prevention and reversal of adoptively transferred, chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis with a single high dose cytoreductive treatment followed by syngeneic bone marrow transplantation // J Clin Invest. 1993;92:765–772.
16. Van Gelder M., Kinwel-Bohré E. P., van Bekkum D. W. Treatment of experimental allergic encephalomyelitis in rats with total body irradiation and syngeneic BMT // Bone Marrow Transplant. 1993;11:233–241.
17. Darlington P. J., Touil T., Doucet J. S. et al. Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation // Ann Neurol. 2013;73:341–354. Doi: 10.1002/ana.23784.
18. Karnell F. G., Lin D., Motley S., Duhen T., Lim N., Campbell D. J., Turka L. A., Maecker H. T., Harris K. M. Reconstitution of immune cell populations in multiple sclerosis patients after autologous stem cell transplantation // Clin Exp Immunol. 2017;189(3):268–278. Doi: 10.1111/cei.12985.
19. Massey J. C., Sutton I. J., Ma D. D. F., Moore J. J. Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant // Front Immunol. 2018;12(9):410. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00410.
20. Meng L., Ouyang J., Zhang H., Wen Y., Chen J., Zhou J. Treatment of an autoimmune encephalomyelitis mouse model with nonmyeloablative conditioning and syngeneic bone marrow transplantation // Restor Neurol Neurosci. 2011;29:177–185. Doi: 10.3233/RNN-2011-0590.
21. Abrahamsson S. V., Angelini D. F., Dubinsky A. N. et al. Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis // Brain. 2013;136:2888–2903. Doi: 10.1093/brain/awt182.
22. Arruda L. C., Lorenzi J. C., Sousa A. P. et al. Autologous hematopoietic SCT normalizes miR-16, -155 and -142-3p expression in multiple sclerosis patients // Bone Marrow Transplant. 2015;50:380–389. Doi: 10.1038/bmt.2014.277.
23. Mancardi G., Sormani M., Muraro P., Boffa G., Saccardi R. Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis // Mult Scler. 2018;24(3):245–255. Doi: 10.1177/1352458517742532.
24. Snowden J., Sharrack B., Akil M., Kiely D., Lobo A., Kazmi M., Muraro P., Lindsay J. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases – a guide for the generalist // Clin Med (Lond). 2018;18(4):329–334. Doi: 10.7861/clinmedicine.18-4-329.
25. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T., Badoglio M., Burman J., Farge D., Greco R., Jessop H., Kazmi M., Kirgizov K., Labopin M., Mancardi G., Martin R., Moore J., Muraro P. A., Rovira M., Sormani M. P., Snowden J. A. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE) // Bone Marrow Transplant. 2020;55(2):283–306. Doi: 10.1038/s41409-019-0684-0.
26. Nash R. A., Hutton G. J., Racke M. K. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): A 3-year interim report // JAMA Neurol. 2015;72:159–169. Doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3780.
27. Mancardi G. L., Sormani M. P., Gualandi F. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial // Neurology. 2015;84:981–988. Doi: 10.1212/WNL.0000000000001329.
28. Muraro P. A., Pasquini M., Atkins H. L. et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis // JAMA Neurol. 2017;74:459–469. Doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5867.

29. Burman J., Iacobaeus E., Svenningsson A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;(85):1116–1121. Doi: 10.1136/jnnp-2013-307207.
30. Nash R. A. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS // *Neurology*. 2017;(88):842–852. Doi: 10.1212/WNL.0000000000003660.
31. Jones J. L., Coles A. J. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab. *Exp Neurol*. 2014;(262):37–43. Doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.018.
32. Gelfand J. M., Cree B. A. C., Hauser S. L. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis // *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):835–841. Doi: 10.1007/s13311-017-0557-4.
33. Sormani M. P., Muraro P. A., Saccardi R. et al. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs // *Mult Scler*. 2017;(23):201–204. Doi: 10.1177/1352458516645670.
34. Polman C. H., O'Connor P. W., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Miller D. H., Phillips J. T., Lublin F. D., Giovannoni G., Wajgt A., Toal M., Lynn F., Panzara M. A., Sandrock A. W. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // *N Engl J Med*. 2006;354(9):899–910. Doi: 10.1056/NEJMoa044397.
35. Burt R. K. et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study // *Lancet Neurol*. 2009;(8):244–253.
36. Giovannoni G., Comi G., Cook S., Rammohan K., Rieckmann P., Soelberg Sørensen P., Vermersch P., Chang P., Hamlett A., Musch B., Greenberg S. J. CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis // *N Engl J Med*. 2010;362(5):416–426. Doi: 10.1056/NEJMoa0902533.
37. Hamerschlak N. et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG // *Bone Marrow Transplant*. 2010;(45):239–248. Doi: 10.1038/bmt.2009.127.
38. Conway D. S., Miller D. M., O'Brien R. G., Cohen J. A. Long term benefit of multiple sclerosis treatment: an investigation using a novel data collection technique // *Mult Scler*. 2012;18(11):1617–1624. Doi: 10.1177/1352458512449681.
39. Gold R., Kappos L., Arnold D. L., Bar-Or A., Giovannoni G., Selmaj K., Tornatore C., Sweetser M. T., Yang M., Sheikh S. I., Dawson K. T. DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis // *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098–1107. Doi: 10.1056/NEJMoa1114287.
40. Kappos L., O'Connor P., Radue E. W., Polman C., Hohlfeld R., Selmaj K., Ritter S., Schlosshauer R., von Rosenstiel P., Zhang-Auberson L., Francis G. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial // *Neurology*. 2015;84(15):1582–1591. Doi: 10.1212/WNL.0000000000001462.
41. Reston J. T., Uhl S., Treadwell J. R., Nash R. A., Scholle K. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review // *Mult. Scler*. 2011;(17):204–213.
42. Burt R. K., Balabanov R., Burman J. et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // *JAMA*. 2019;321(2):165–174. Doi: 10.1001/jama.2018.18743.
43. Fassas A. On the evolution of high-dose immunosuppressive therapy with autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis // *Cell Ther Transplant*. 2010;(2):E000060.01. Doi: 10.3205/ctt-2010-en-000060.01.
44. Saccardi R. et al. for the Italian GITMO-Neuro Intergroup: Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. 2005;105(6):2601–2607. Doi: 10.1182/blood-2004-08-3205.
45. Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Vinokurova A. N., Skiba Ya. B., Estrina M. A., Kulagin A. D., Vereshchagina I. V., Totolyan N. A., Skoromets A. A., Afanasyev B. V. Effectiveness of high-dose immunosuppressive therapy with subsequent autologous hematopoietic stem cell transplantation in progressive types of multiple sclerosis: the experience of the R.M. Gorbacheva Research Institute of DOGiT. Hematology and Transfusiology // *Russian journal of hematology and transfusiology (gematologiya i transfuziologiya)*. 2020; 65(1):202. (In Russ.).
46. Fassas A., Kimiskidis V. K., Sakellari I. et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: A single center experience // *Neurology*. 2011;76(12):1066–1070. Doi: 10.1212/WNL.0b013e318211c537.
47. Cull G. et al. Lymphocyte reconstitution following autologous stem cell transplantation for progressive MS // *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017;3(1):2055217317700167. Doi: 10.1177/2055217317700167.
48. Kirgizov K. I., Skorobogatova E. V., Bembeeva R. Ts., Volkova E. Yu., Bologov A. A., Pilia S. V., Maschan A. A., Rumyantsev A. G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with severe refractory forms of multiple sclerosis // *Issues of modern pediatrics*. 2013;12(1):149–152. (In Russ.). Doi: Doi.org/10.15690/vsp.v12i1.572.
49. Gratwohl A., Passweg J., Bocelli-Tyndall C., Fassas A. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases // *Bone Marrow Transplantation*. 2005;35(9):869–79. Doi: 10.1038/sj.bmt.1704892.
50. Arruda L. C. M., de Azevedo J. T. C., de Oliveira G. L. V., Scortegagna G. T., Rodrigues E. S., Palma P. V. B. et al. Immunological correlates of favorable long-term clinical outcome in multiple sclerosis patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation // *Clin Immunol*. 2016; (169):47–57. Doi: 10.1016/j.clim.2016.06.005.
51. Comi G. et al. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation // *J. Neurol*. 2000;(247):376–382. Doi: 10.1007/s004150050605.
52. Afanasyev B. V. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. 2nd ed. // Based on EBMT Recommendations of Cellular Therapy and Transplantation. 2019; 8(4):101–145. Doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145
53. Duarte R. F. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe // *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1525–1552. Doi: 10.1038/s41409-019-0516-2.
54. Cohen J. A., Baldassari L. E., Atkins H. L., Bowen J. D., Bredeson C., Carpenter P. A. et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for treatment-refractory relapsing multiple sclerosis: position statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;(25):845–854. Doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.014.

## Информация об авторах

**Полушкин Алексей Юрьевич**, кандидат медицинских наук, руководитель отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, зав. научно-исследовательской лабораторией нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Заялов Юрий Ринатович**, кандидат медицинских наук, зав. блоком химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3881-4486; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, доцент, директор кафедры гематологии, трансфизиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9589-4136; **Скоромец Александр Анисимович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5884-3110.

## Information about authors

**Alexey Yu. Polushin**, Cand. of Sci. (Med.), Chief of the Chemotherapy and SCT Unit for Cancer and AID, Head of the Laboratory of Neurooncology and AID of R.M. Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Yuri R. Zalyalov**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy and SCT Unit for Cancer and AID, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-3881-4486; **Natalia A. Totolyan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-6715-8203; **Alexander D. Kulagin**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Director, R.M. Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Head, Professor, B. V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusion Medicine and Transplantation with the Course of Pediatric Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-9589-4136; **Alexander A. Skoromets**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-5884-3110.



Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© ⓘ СС Коллектив авторов, 2021  
УДК 577.150.1 : 591.145.2 + 598.115.33.019.941  
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-22-28

**Л. В. Галебская, Л. В. Васина\*, М. А. Галкин, Ю. В. Тарасова**

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

**ФОСФОЛИПАЗА А<sub>2</sub> ЯДА ГАДЮКОВЫХ.  
БИОХИМИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ БЕЛКА  
В КРОВЯНОМ РУСЛЕ ЧЕЛОВЕКА. ЧАСТЬ 1 (обзор литературы)**

Поступила в редакцию 21.01.2022 г.; принята к печати 25.02.2022 г.

**Резюме**

Неослабевающий в течение десятилетий интерес научного сообщества к змеиным ядам обусловлен двумя причинами. Во-первых, от укусов змей ежегодно умирает большое количество людей. Во-вторых, многочисленные компоненты змеиных ядов находят все большее применение в медицине и терапии целого ряда заболеваний.

Фосфолипазы А<sub>2</sub> змеиных ядов являются одними из наиболее агрессивных токсических белков, часто играя основную роль в иммобилизации и умерщвлении жертвы змеиного укуса. Эти ферменты катализируют реакцию гидролиза глицерофосфолипидов до жирных кислот и лизоглицерофосфолипидов. Однако разнообразие эффектов фосфолипаз не ограничивается только катализитическим действием. В обзоре (часть 1) рассмотрены особенности строения и свойства фосфолипаз яда змей семейства гадюковых.

**Ключевые слова:** фосфолипаза А<sub>2</sub>, яд гадюковых

**Для цитирования:** Галебская Л. В., Васина Л. В., Галкин М. А., Тарасова Ю. В. Фосфолипаза А<sub>2</sub> яда гадюковых. Биохимические мишени для действия белка в кровяном русле человека. Часть 1 (обзор литературы). Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(4):22 – 28. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-22-28.

\* **Автор для связи:** Любовь Васильевна Васина, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: lubov.vasina@gmail.com.

**Lyudviga V. Galebskaya, Lyubov V. Vasina\*, Mikhail A. Galkin, Yuliya V. Tarasova**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

**VIPERIDAE SNAKE VENOM PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub>. BIOCHEMICAL TARGETS FOR THE ACTION OF PROTEIN IN THE HUMAN BLOOD CIRCULATORY SYSTEM. PART 1 (review of literature)**

Received 21.01.2022; accepted 25.02.2022

**Summary**

Snake venoms have been fervently studied for decades for two reasons: 1) high death rate due to snake bites; 2) numerous components of snake venoms prove useful in medicine and treatment of diverse pathologies.

Snake venom phospholipases A<sub>2</sub> are among the most aggressive toxic proteins often playing the main role in immobilization and killing of snakebite victims. These enzymes catalyze the hydrolysis of glycerophospholipids to produce lysoglycerophospholipids and free fatty acids. But the diversity of phospholipase A<sub>2</sub> effects is not limited to their catalytic action. In this review (Part 1), we describe the features of the structure and properties of Viperidae snake venom phospholipase A<sub>2</sub>.

**Keywords:** phospholipase A<sub>2</sub>, Viperidae venom

**For citation:** Galebskaya L. V., Vasina L. V., Galkin M. A., Tarasova Yu. V. Viperidae snake venom phospholipase A<sub>2</sub>. Biochemical targets for the action of protein in the human blood circulatory system. Part 1 (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):22 – 28. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-22-28.

\* **Corresponding author:** Lyubov V. Vasina, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: lubov.vasina@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Змеиный яд представляет собой секрет ядовитых желез – аналогов паразитовидных желез других позвоночных. Еще в 1843 г. биолог Шарль Люсенье Бонапарт установил белковую природу яда гадюки *Vipera ursinii*. В настоящее время идентифицирована большая часть органических и неорганических компонентов многих змеиных ядов и установлено, что на долю веществ белково-пептидной природы приходится около 90 % сухого веса яда. Как показали исследования протеома ядов 85 видов змей семейства гадюковых (*Viperidae*), основную массу ядов составляли представители трех групп белков (все они являются ферментами): 1) фосфолипаза  $A_2$ ; 2) сериновые протеиназы; 3) металлопротеиназы [1]. На долю этих трех групп белков приходилось от 50 до 93 % всех белковых молекул яда.

Термин «гадюковые» имеет два значения. Первое – это название семейства *Viperidae* надсемейства высших змей. Второе – это название одного из подсемейств семейства гадюковых – *Viperinae*. Всего семейство *Viperidae* включает в себя три подсемейства: 1) *Viperinae* (випериды, или истинные гадюки; 101 вид); 2) *Crotalinae* (кrotалиды, или гремучие змеи; 239 видов); 3) *Azemiopinae* (два вида).

Фосфолипаза  $A_2$  ( $\text{ФЛА}_2$ ) является важнейшим «биохимическим оружием» не только гадюковых, но и других высших змей, а также некоторых ядовитых животных других классов (осы, пчелы, скорпионы, конусные улитки). В последнее десятилетие появилось большое число работ, описывающих протеом змеиных ядов. Содержание фосфолипазы  $A_2$  в ядах змей подсемейства *Viperinae* (данные по 20 видам) варьировало от 5 до 64 %, а подсемейства *Crotalinae* (данные по 53 видам) – от 0,5 до 91 % [1–4]. Протеом яда одного из двух видов подсемейства *Azemiopinae* (*Azemiopinae feae*) содержал 3–4 % фосфолипазы  $A_2$  по отношению к общему белку экскрета [5]. Со стороны как виперид, так и кроталид наблюдается значительная межродовая и межвидовая вариабельность в количестве фосфолипазы  $A_2$  [6]. Максимальное содержание фермента было описано для представителя виперид (истинных гадюк) *Vipera nikolskii* (65 %) [7] и для представителя кроталид (гримучих змей) *Crotalus durissus cascavella* (90,9 %) [8]. У конкретного вида змей концентрация фермента изменялась не очень значительно в зависимости от активности и возраста [9].

## СТРОЕНИЕ ФОСФОЛИПАЗЫ $A_2$ ЯДА ГАДЮКОВЫХ

Обширное белковое суперсемейство фосфолипаз  $A_2$  состоит из шести типов ферментов, 15 групп и многочисленных подгрупп [10].  $\text{ФЛА}_2$  змеиных ядов относятся к типу малых секреторных  $\text{ФЛА}_2$  ( $\text{сФЛА}_2$ ). Ферменты этой группы, как правило, являются одноцепочечными белками, состоящими

из 115–125 аминокислотных остатков с массой 13–15 кДа [11]. По своей первичной структуре  $\text{сФЛА}_2$  гадюк Нового света обладают высокой степенью гомологии с панкреатической  $\text{ФЛА}_2$  человека, которая состоит из 125 аминокислотных остатков (молекулярная масса – 14 кДа), попарно связанных семью дисульфидными связями. Панкреатическая  $\text{ФЛА}_2$  других млекопитающих минимально отличается от фермента человека, как по количеству аминокислотных звеньев (124 или 123), так и по единичным заменам в 26-м, 28-м либо 32-м положениях [12].

Основным отличием  $\text{сФЛА}_2$  змей является отсутствие у них зимогенной формы, т. е. дополнительного N-концевого гептапептида, отщепляемого от пищеварительных  $\text{сФЛА}_2$  при переходе их в активную форму. В настоящее время выделены и охарактеризованы несколько сотен  $\text{сФЛА}_2$  [13]. Определены первичные последовательности около 300 этих ферментов, что представлено в базе: [http://sdmc.lit.org.sg/Templar/DB/snaketoxin\\_PLA2/index.html](http://sdmc.lit.org.sg/Templar/DB/snaketoxin_PLA2/index.html).

В классификации  $\text{сФЛА}_2$  панкреатические ферменты млекопитающих относят к группе 1b. Секреторные  $\text{ФЛА}_2$  яда семейства аспидовых (*Elapidae*) и морских змей (*Hydrophinae*) – к группе 1a. У млекопитающих в группу 2 входит  $\text{сФЛА}_2$  синовиальной жидкости [14]. К этой же группе относятся и  $\text{сФЛА}_2$  яда большинства гадюковых. Ферменты группы 2 по структуре близки к группе 1a, но обладают небольшой дополнительной C-концевой последовательностью и отличаются по организации дисульфидных связей. Группа 2  $\text{сФЛА}_2$  змей разделяется на подгруппу 2a с остатком аспартата в 49-м положении и подгруппу 2b, в которой Асп49 заменен на Лиз49. Такая замена приводит к утрате способности фермента связывать ионы кальция [15, 16] и, как следствие этого, к потере каталитической активности [17]. Подгруппа 2b встречается исключительно в яде гадюковых [18].

Различные  $\text{сФЛА}_2$  близки не только по первичной структуре, но и по трехмерной организации. Кристаллографические исследования большого количества изоформ  $\text{сФЛА}_2$  группы 2 [19–25], к которой относятся ферменты яда гадюковых, показали наличие трех основных участков  $\alpha$ -спирали: N-концевая спираль Н1 (остатки 2–12), спираль Н2 (остатки 40–55) и спираль Н3 (остатки 90–108). Антипараллельные Н2 и Н3 своей гидрофобной частью погружены в сердцевину белка, а гидрофильной экспонированы на его поверхности. Имеются также две дополнительные короткие  $\alpha$ -спирали и короткие двухнитевые  $\beta$ -складчатые структуры, описываемые как  $\beta$ -крылья. Две функционально значимые петли образуют  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающий участок (остатки 25–35) с консервативной последовательностью XCGXGG и гибкую внешнюю петлю (14–23).

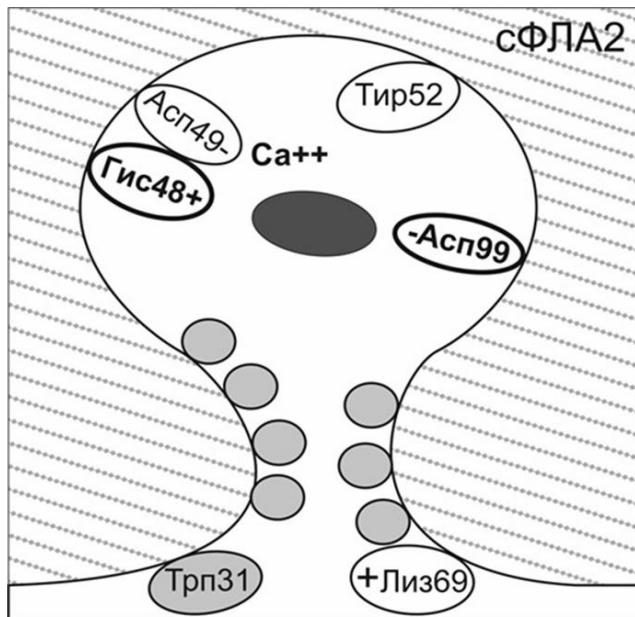


Схема строения активной поверхности секреторной фосфолипазы  $A_2$  яда гадюковых: серые кружки обозначают боковые цепи гидрофобных аминокислот (Лей2, Фен5, Мет8, Иле9, Алла102, Фен106); затемненные овалы — диполь воды [35]

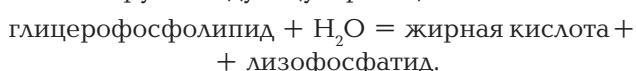
Schematic structure of the active surface of *Viperidae* snake venom secretory phospholipase  $A_2$ ; gray circles indicate the side chains of hydrophobic amino acids (Leu2, Phe5, Met8, Ile9, Ala102, Phe106); darkened ovals — water dipole [35]

Мутагенез в ходе эволюции гадюковых привел к формированию множества молекулярных форм сФЛА $_2$  даже в пределах одного вида. Исследование 127 изоферментов сФЛА $_2$  яда змей показало, что частота замен поверхностных аминокислотных остатков была в 2,6–3,5 раза выше, чем остатков, погруженных в сердцевину молекул [26]. Результатом этого эволюционно направленного мутагенеза стало расширение спектра мишней для этих белков.

Большинство белковых и пептидных компонентов яда змей присутствуют в нем в мономерной форме. Однако некоторые из сФЛА $_2$  после секреции в яд образуют комплексы в форме гомодимеров [27], гетеродимеров [28] или более крупных агрегатов [29]. Довольно редко встречаются гликозилированные сФЛА $_2$ , как, например, две кислые Асп49-фосфолипазы яда *Cerastes cerastes* (CC-PLA2-1 и CC-PLA2-2), которые содержали соответственно 2,5 и 0,5 % (по весу) углеводных компонентов [30].

## ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ СВОЙСТВА СФЛА $_2$ ГАДЮКОВЫХ

Подобно всем формам ФЛА $_2$  (фосфатидат-2-ацилгидролаза; КФ 3.1.1.4), секреторная ФЛА $_2$  катализирует следующую реакцию:



Высококонсервативный каталитический центр ферmenta образован остатками **Гис48**, Асп49,

Тир52 и **Асп99** [31–34]. Жирным шрифтом выделена каталитическая диада, характерная для всех ФЛА $_2$ , а также аспартатных протеиназ. Молекула воды, соединенная водородными связями с Гис48, принимает непосредственное участие в катализируемой реакции. Боковая цепь Асп49 необходима для удержания иона кальция [16].

На рисунке приведена схема строения активной поверхности сФЛА $_2$  яда гадюковых.

Каталитический центр находится в углублении, расположенном на дне канала, выстланного боковыми цепями гидрофобных аминокислот. У входа в канал располагаются остатки триптофана (Трп31) и лизина (Лиз69). Предполагаемый ход катализа [32, 33] инициируется комплексом Гис48/Асп99/Са $^{2+}$ . Ион кальция, адсорбированный на Асп49, поляризует карбонильный кислород в положении sn-2 глицерофосфолипида, координируя его с внутренней молекулой воды. Боковая цепь Гис48 за счет своих щелочных свойств усиливает нуклеофильность внутренней молекулы воды, атакующей карбонильную группу сложноэфирной связи субстрата. Образуется промежуточный тетраэдрический комплекс, разрушение которого, сопровождающееся протонированием Гис48 за счет лизофосфатида, является лимитирующей стадией катализируемой реакции [36].

Центральная роль Гис48 в ФЛА $_2$  катализируемых реакциях доказана в экспериментах по химической модификации этого аминокислотного остатка также путем сайт-направленного мутагенеза. Так, алкилирование Гис48 фосфолипаз А $_2$  *p*-бромфенилацилбромидом (*p*-bromophenacyl-bromide) либо метилирование с помощью [ $^{13}\text{C}$ ] метил-*p*-нитробензолсульфоната ([ $^{13}\text{C}$ ]methyl *p*-nitrobenzenesulfonate) приводило к полной потере их ферментативной активности [32, 37–39]. Направленный мутагенез панкреатической сФЛА $_2$  свиньи (замены Н48K, Н48Q и Н48N) приводил к потере ферментативной активности в случае лизина при замене гистидина на глутамин и аспартагин [40]. Природная мутация D49K, встречающаяся среди сФЛА $_2$  ядовитых змей, проявляется в отсутствии у них каталитических свойств [41]. Эти белки, в отличие от активных Асп49-ФЛА $_2$ , часто называют некаталитическими ФЛА $_2$ -подобными токсинами, или Лиз49-ФЛА $_2$ . Кислая некаталитическая субъединица випоксина из яда змей рода *Vipera ammodytes*, несмотря на высокую степень гомологии с каталитической субъединицей, имеет замену Асп49 на Глн49 [42]. Миотоксический компонент яда *Vipera ammodytes ammodytes* аммодитоксин L с заменой D49S, т. е. Сер49 ФЛА $_2$ , подобно Лиз49-ФЛА $_2$ , не обладал ферментативной активностью [43].

По строению каталитического центра и механизму катализа сФЛА $_2$  из яда змей не отличаются от других ФЛА $_2$ . Адсорбционный же центр этих ферментов характеризуется значительными

размерами и большим разнообразием, однако обладает общим с другими ФЛА<sub>2</sub> механизмом межповерхностного (interfacial) взаимодействия с субстратом [44]. Предпочтительными субстратами сФЛА<sub>2</sub> являются фосфатидилхолины и фосфатидилэтаноламины, причем не в свободном виде, а в составе агрегатов, т. е. биологических мембран, липопротеинов, мицел или липосом [45, 46]. Взаимодействие адсорбционного центра сФЛА<sub>2</sub> с субстратной поверхностью агрегированных липидов приводит к значительному (на порядки) повышению ферментативной активности, что обозначают термином «межповерхностная активация» [47, 48]. В ходе адсорбции субстрата к активной поверхности сФЛА<sub>2</sub> важная роль принадлежит ионному взаимодействию между остатком (или остатками) лизина фермента и фосфатными остатками субстрата [36, 49]. В случае сФЛА<sub>2</sub> яда гадюковых – это Лиз69 (рисунок). Из числа гидрофобных боковых цепей центральное место в адсорбции субстратов активной поверхностью ФЛА<sub>2</sub> принадлежит Трп31 [50].

Особенности строения и свойств наиболее изученных сФЛА<sub>2</sub> яда гадюковых и их разнообразные эффекты на клетки крови и белки плазмы крови человека будут рассмотрены во второй части настоящего обзора.

#### 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 это 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. *Tasoulis T., Isbister G. K.* A Review and Database of Snake Venom Proteomes // *Toxins (Basel)*. – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. 290. Doi: 10.3390/toxins9090290.
2. *Chen P. C., Huang M. N., Chang J. F. et al.* Snake venom proteome and immuno-profiling of the hundred-pace viper, *Deinagkistrodon acutus*, in Taiwan // *Acta Trop.* – 2019. – Vol. 189. – P. 137–144. Doi: 10.1016/j.actatropica.2018.09.017.
3. *Segura Á., Herrera M., Reta Mares F. et al.* Proteomic, toxicological and immunogenic characterization of Mexican west-coast rattlesnake (*Crotalus basiliscus*) venom and its immunological relatedness with the venom of Central American rattlesnake (*Crotalus simus*) // *J. Proteom.* – 2017. – Vol. 158. – P. 62–72. Doi: 10.1016/j.jprot.2017.02.015.
4. *Durban J., Sanz L., Trevisan-Silva D. et al.* Integrated Venomics and Venom Gland Transcriptome Analysis of Juvenile and Adult Mexican Rattlesnakes *Crotalus simus*, *C. tzabcan*, and *C. culminatus* Revealed miRNA-modulated Ontogenetic Shifts // *J. Proteome Res.* – 2017. – Vol. 16. – P. 3370–3390. Doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00414.
5. *Tsai I. H., Wang Y. M., Huang K. F.* Structures of *Aze-miops feae* venom phospholipases and cys-rich-secretory protein and implications for taxonomy and toxinology // *Toxicon*. – 2016. – Vol. 114. – P. 31–39. Doi: 10.1016/j.toxicon.2016.02.014.
6. *Lomonte B., Diaz C., Chaves F. et al.* Comparative characterization of Viperidae snake venoms from Perú reveals two compositional patterns of phospholipase A2 expression // *Toxicon*. – X. 7. – 2020. – Vol. 100044. Doi: 10.1016/j.tox-cx.2020.100044.
7. *Kovalchuk S. I., Ziganshin R. H., Starkov V. G. et al.* Quantitative Proteomic Analysis of Venoms from Russian Vipers of *Pelias* Group: Phospholipases A2 are the Main Venom Components // *Toxins*. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 105. Doi: 10.3390/toxins8040105.
8. *Boldrini-França J., Corrêa-Netto C., Silva M. M. S. et al.* Snake venomics and antivenomics of *Crotalus durissus* subspecies from Brazil: Assessment of geographic variation and its implication on snakebite management // *J. Proteom.* – 2010. – Vol. 73. – P. 1758–1776. Doi: 10.1016/j.jprot.2010.06.001.
9. *Gao J. F., Wang J., He Y. et al.* Proteomic and biochemical analyses of short-tailed pit viper (*Gloydius brevicaudus*) venom: Age-related variation and composition–activity correlation // *J. Proteom.* – 2014. – Vol. 105. – P. 307–322. Doi: 10.1016/j.jprot.2014.01.019.
10. *Schhalose R. H., Dennis E. A.* The phospholipase A2 superfamily and its group numbering system // *Biochim. Biophys. Acta; Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2006. – Vol. 1761. – 11. – P. 1246–1259. Doi: 10.1016/j.bbalip.2006.07.011.
11. *Burke J. E., Dennis E. A.* Phopholipase A2 structure/function, mechanism and signaling // *J. Lipid Res.* – 2008. – Vol. 50. – P. S237–S242. Doi: 10.1194/jlr.R800033-JLR200.
12. The complete primary structure of phospholipase A2 from human pancreas / H. M. Verheij, J. Westerman, B. Sternby, G. H. De Haas // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1983. – Vol. 747, № 1–2. – P. 93–99. Doi: 10.1016/0167-4838(83)90126-7.
13. *Tan P. T. J., Khan M. A., Brusic V.* Bioinformatics for venom and toxin sciences // *Brief. Bioinform.* – 2003. – Vol. 4. – P. 53–62. Doi: 10.1093/bib/4.1.53.
14. Secreted phospholipase A2 revisited / M. Murakami, Y. Taketomi, H. Sato, K. Yamamoto // *J. Biochem.* – 2011. – Vol. 150, № 3. – P. 233–255. Doi: 10.1093/jb/mvr088.
15. Three-dimensional structure and disulfide bond connections in bovine pancreatic phospholipase A2 / B. W. Dijkstra, J. Drenth, K. H. Kalk, P. J. Vandermaelen // *J. Mol. Biol.* – 1978. – Vol. 124, № 1. – P. 53–60. Doi: 10.1016/0022-2836(78)90146-8.
16. The role of Asp-49 and other conserved amino acids in phospholipases A2 and their importance for enzymatic activity / C. J. van den Bergh, A. J. Slotboom H. M. G. H. Verheij, de Haas // *J. Cell Biochem.* – 1989. – Vol. 39, № 4. – P. 379–390. Doi: 10.1002/jcb.240390404.
17. *Fleer E. A., Verheij H. M., de Haas G. H.* Modification of carboxylate groups in bovine pancreatic phospholipase A2. Identification of aspartate-49 as Ca<sup>2+</sup>-binding ligand // *Eur. J. Biochem.* – 1981. – Vol. 113, № 2. – P. 283–288. Doi: 10.1111/j.1432-1033.1981.tb05064.x.
18. *Harris J. B., Scott-Davey T.* Secreted phospholipases A2 of snake venoms: effects on the peripheral neuromuscular system with comments on the role of phospholipases A2 in disorders of the CNS and their uses in industry // *Toxins*

- (Basel). – 2013. – Vol. 5, № 12. – P. 2533–2571. Doi: 10.3390/toxins5122533.
19. Three-dimensional structure of a presynaptic neurotoxic phospholipase A2 from *Daboia russelli pulchella* at 2.4 Å resolution / V. Chandra, P. Kaur, A. Srinivasan, T. P. Singh // *J. Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 296. – P. 1117–1126. Doi: 10.1006/jmbi.2000.3537.
20. *Chandra V., Kaur P., Jasti J. et al.* Regulation of catalytic function by molecular association: structure of phospholipase A2 from *Daboia russelli pulchella* (DPLA2) at 1.9 Å resolution // *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* – 2001. – Vol. 57. – P. 1793–1798. Doi: 10.1107/S0907444901014524.
21. *Perbandt M., Wilson J. C., Eschenburg S. et al.* Crystal structure of vipoxin at 2.0 Å: an example of regulation of a toxic function generated by molecular evolution // *FEBS Lett.* – 1997. – Vol. 412. – P. 573–577. Doi: 10.1016/s0014-5793(97)00853-3.
22. *Tang L., Zhou Y. C., Lin Z. J.* Crystal structure of agkistrodotoxin, a phospholipase A2-type presynaptic neurotoxin from *Agkistrodon halys pallas* // *J. Mol. Biol.* – 1998. – Vol. 282. – P. 1–11. Doi: 10.1006/jmbi.1998.1987.
23. *Gu L., Zhang H., Song S. et al.* Structure of an acidic phospholipase A2 from the venom of *Deinagkistrodon acutus* // *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* – 2002. – Vol. 58. – P. 104–110. Doi: 10.1107/s0907444901018170.
24. *Xu S., Gu L., Jiang T. et al.* Structures of cadmium-binding acidic phospholipase A2 from the venom of *Agkistrodon halys pallas* at 1.9 Å resolution // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 300. – P. 271–277. Doi: 10.1016/s0006-291x(02)02833-4.
25. *Banumathi S., Rajashankar K. R., Notzel C.* Structure of the neurotoxic complex vipoxin at 1.4 Å resolution. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* – 2003. – Vol. 57. – P. 1552–1559. Doi: 10.1107/s0907444901013543.
26. *Kini R. M., Chan Y. M.* Accelerated evolution and molecular surface of venom phospholipase A2 enzymes // *J. Mol. Evol.* – 1999. – Vol. 48, № 2. – P. 125–132. Doi: 10.1007/pl00006450.
27. *Correa L. C., Marchi-Salvado D. P., Cintra A. C. et al.* Crystal structure of a myotoxic Asp49-phospholipase A(2) with low catalytic activity: Insights into Ca(2+)-independent catalytic mechanism // *Biochim Biophys Acta.* – 2008. – Vol. 1784. – P. 591–599. Doi: 10.1016/j.bbapap.2008.01.007.
28. *Petrova S. D., Atanasov V. N., Balashev K.* Vipoxin and its components: structure-function relationship // *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* – 2012. – Vol. 87. – P. 117–153. Doi: 10.1016/B978-0-12-398312-1.00005-6.
29. *Doley R., Kini R. M.* Protein complexes in snake venom // *Cell Mol. Life Sci.* – 2009. – Vol. 66. – P. 2851–2871. Doi: 10.1007/s00018-009-0050-2.
30. *Zouari-Kessentini R., Luis J., Karray A.* Two purified and characterized phospholipases A2 from *Cerastes cerastes* venom, that inhibit cancerous cell adhesion and migration // *Toxicon.* – 2009. – Vol. 53. – P. 444–453. Doi: 10.1016/j.toxicon.2009.01.003.
31. *Volwerk J. J., Pietersen W. A. de Haas G. H.* Histidine at the active site of phospholipase A2 // *Biochemistry.* – 1974. – Vol. 13. – P. 1446–1454. Doi: 10.1021/bi00704a020.
32. *Verheij H. M., Volwerk J. J., Jansen M. G. et al.* Methylation of Histidine-48 in Pancreatic Phospholipase A2: Role of Histidine and Calcium Ion in the Catalytic Mechanism // *Biochemistry.* – 1980. – Vol. 19, № 4. – P. 743–750. Doi: 10.1021/bi00545a021.
33. *Dijkstra B. W., Drenth J., Kalk K. H.* Active site and catalytic mechanism of phospholipase A2 // *Nature.* – 1981. – Vol. 289, № 5798. – P. 604–606. Doi: 10.1038/289604a0.
34. *Li Y., Tsai M. D.* Phospholipase A2 engineering. The aspartate-histidine catalytic diad also plays an important structural role // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – Vol. 115. – P. 8523–8526. Doi: 10.1021/ja00072a001.
35. *Renetseder R., Dijkstra B. W., Huizinga K. et al.* Crystal structure of bovine pancreatic phospholipase A2 covalently inhibited by p-bromo-phenacyl-bromide // *J. Mol. Biol.* – 1988. – Vol. 200. – P. 181–188. Doi: 10.1016/0022-2836(88)90342-7.
36. Five coplanar anion binding sites on one face of phospholipase A2: relationship to interface binding / Y. H. Pan, T. M. Epstein, M. K. Jain, B. J. Bahnson // *Biochemistry.* – 2001. – Vol. 40, № 3. – P. 609–617. Doi: 10.1021/bi002514g.
37. Structure of a snake venom phospholipase A2 modified by p-bromophenacyl-bromide / H. Zhao, L. Tang, X. Wang, Y. Zhou, Z. Lin // *Toxicon.* – 1998. – Vol. 36. – P. 875–886. Doi: 10.1016/s0041-0101(97)00169-4.
38. *Yang C. C., King K.* Chemical modification of the histidine residue in basic phospholipase A2 from the venom of *Naja nigricollis* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1980. – Vol. 614. – P. 373–388. Doi: 10.1016/0005-2744(80)90227-2.
39. *Toyama M. H., Soares A. M., Vieira C. A. et al.* Amino Acid Sequence of Piratoxin-I, a Myotoxin from *Bothrops pirajai* Snake Venom, and Its Biological Activity After Alkylation with p-Bromophenacyl Bromide // *J. Protein Chem.* – 1998. – Vol. 17. – P. 713–718. Doi: 10.1007/BF02780974.
40. *Janssen M. J., van de Wiel W. A. E. C., Beiboer S. H. W. et al.* Catalytic role of the active site histidine of porcine pancreatic phospholipase A2 probed by the variants H48Q, H48N and H48K // *Protein Engineering.* – 1999. – Vol. 2, № 6. – P. 497–503. Doi: 10.1093/protein/12.6.497.
41. *Maraganore J. M., Merutka G., Cho W. et al.* A new class of phospholipases A2 with lysine on place of aspartate
49. Functional consequences for calcium and substrate binding // *J. Biol. Chem.* – 1984. – Vol. 259. – P. 13839–13843.
42. Sequence homology between phospholipase and its inhibitor in snake venom. The primary structure of phospholipase A2 of vipoxin from the venom of the Bulgarian viper (*Vipera ammodytes ammodytes, Serpentes*) / I. Mincheva, T. Kleinschmidt, B. Aleksiev, G. Braunitze // *Biol. Chem. Hoppe Seyler.* – 1987. – Vol. 368. – P. 343–352. Doi: 10.1515/bchm2.1984.365.2.885.
43. The primary structure of ammodytin L, a myotoxic phospholipase A2 homologue from *Vipera ammodytes* venom / I. Krizaj, A. L. Bieber, A. Ritonja, F. Gubensek // *Eur. J. Biochem.* – 1991. – Vol. 202, № 3. – P. 1165–1168. Doi: 10.1111/j.1432-1033.1991.tb16485.x.
44. *Scott D. L., White S. P., Otwinowski Z. et al.* Interfacial catalysis: the mechanism of phospholipase A2 // *Science.* – 1990. – Vol. 250. – P. 1541–1546. Doi: 10.1126/science.2274785.
45. *Deems R. A., Eaton B. R., Dennis E. A.* Kinetic analysis of phospholipase A2 activity toward mixed micelles and its implications for the study of lipolytic enzymes // *J. Biol. Chem.* – 1975. – Vol. 250, № 23. – P. 9013–9020.
46. *Pattnaik N. M., Kézdy F., Scanu A.* Kinetic study of the action of snake venom phospholipase A2 on human serum high density lipoprotein 3 // *J. Biol. Chem.* – 1976. – Vol. 251, № 7. – P. 1984–1990.
47. *Ray S., Scott J. L., Tatulian S. A.* Effects of lipid phase transition and membrane surface charge on the interfacial activation of phospholipase A2 // *Biochemistry.* – 2007. – Vol. 46. – P. 13089–13100. Doi: 10.1021/bi7015102.
48. Allosteric Effect of Amphiphile Binding to Phospholipase A(2) / B. Z. Yu, S. Bai, O. G. Berg, M. K. Jain // *Biochemistry.* – 2009. – Vol. 48. – P. 3219–3229. Doi: 10.1021/bi801245s.
49. *Dua R., Wu S. K., Cho W. A.* Structure-Function Study of Bovine Pancreatic Phospholipase A Using Polymerized Mixed Liposomes // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 263–268. Doi: 10.1074/jbc.270.1.263.

50. *Gelb M. H., Cho W., Wilton D. C.* Interfacial binding of secreted phospholipases A2: more than electrostatics and a major role for tryptophan // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 1999. – Vol. 9, № 4. – P. 428–432. Doi: 10.1016/S0959-440X(99)80059-1.

## REFERENCES

1. *Tasoulis T., Isbister G. K.* A Review and Database of Snake Venom Proteomes // *Toxins (Basel)*. 2017;9(9):290. Doi: 10.3390/toxins9090290.
2. *Chen P. C., Huang M. N., Chang J. F., Liu C. C., Chen C. K., Hsieh C. H.* Snake venom proteome and immuno-profiling of the hundred-pace viper, *Deinagkistrodon acutus*, in Taiwan // *Acta Trop.* 2019;189:137–144. Doi: 10.1016/j.actatropica.2018.09.017.
3. *Segura Á., Herrera M., Reta Mares F., Jaime C., Sánchez A., Vargas M., Villalta M., Gómez A., Gutiérrez J. M., León G.* Proteomic, toxicological and immunogenic characterization of Mexican west-coast rattlesnake (*Crotalus basiliscus*) venom and its immunological relatedness with the venom of Central American rattlesnake (*Crotalus simus*) // *J. Proteom.* 2017;158:62–72. Doi: 10.1016/j.jprot.2017.02.015.
4. *Durban J., Sanz L., Trevisan-Silva D., Neri-Castro E., Alagón A., Calvete J.J.* Integrated Venomics and Venom Gland Transcriptome Analysis of Juvenile and Adult Mexican Rattlesnakes *Crotalus simus*, *C. tzabcan*, and *C. culminatus* Revealed miRNA-modulated Ontogenetic Shifts // *J. Proteome Res.* 2017;16:3370–3390. Doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00414
5. *Tsai I. H., Wang Y. M., Huang K. F.* Structures of *Aze-miops feae* venom phospholipases and cys-rich-secretory protein and implications for taxonomy and toxinology // *Toxicon*. 2016;114:31–39. Doi: 10.1016/j.toxicon.2016.02.014.
6. *Lomonte B., Diaz C., Chaves F., Fernandez U., J., Ruiz-Campos M., Salas M., Zavaleta A., Calvete J., Sasa M.* Comparative characterization of Viperidae snake venoms from Perú reveals two compositional patterns of phospholipase A2 expression // *Toxicon: X.* 7. 2020;100044. Doi: 10.1016/j.toxcx.2020.100044.
7. *Kovalchuk S. I., Ziganshin R. H., Starkov V. G., Tsetlin V. I., Utkin Y. N.* Quantitative Proteomic Analysis of Venoms from Russian Vipers of *Pelias* Group: Phospholipases A2 are the Main Venom Components // *Toxins*. 2016;8(4):105. Doi: 10.3390/toxins8040105.
8. *Boldrini-França J., Corrêa-Netto C., Silva M. M. S., Rodrigues R. S., De La Torre P., Pérez A., Soares A. M., Zingali R. B., Nogueira R. A., Rodrigues V. M.* Snake venomics and antivenomics of *Crotalus durissus* subspecies from Brazil: Assessment of geographic variation and its implication on snakebite management // *J. Proteom.* 2010;73:1758–1776. Doi: 10.1016/j.jprot.2010.06.001.
9. *Gao J. F., Wang J., He Y., Qu Y. F., Lin L. H., Ma X. M., Ji X.* Proteomic and biochemical analyses of short-tailed pit viper (*Gloydius brevicaudus*) venom: Age-related variation and composition–activity correlation // *J. Proteom.* 2014;105:307–322. Doi: 10.1016/j.jprot.2014.01.019.
10. *Schaloske R. H., Dennis E. A.* The phospholipase A2 superfamily and its group numbering system// *Biochim. Biophys. Acta*; // *Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2006;1761(11):1246–1259. Doi: 10.1016/j.bbap.2006.07.011
11. *Burke J. E., Dennis E. A.* Phospholipase A2 structure/function, mechanism and signaling // *J. Lipid Res.* 2008;50:S237–S242. Doi: 10.1194/jlr.R800033-JLR200
12. *Verheij H. M., Westerman J., Sternby B., De Haas G. H.* The complete primary structure of phospholipase A2 from human pancreas // *Biochim. Biophys. Acta.* 1983;747(1–2):93–99. Doi: 10.1016/0167-4838(83)90126-7.
13. *Tan P. T. J., Khan M. A., Brusic V.* Bioinformatics for venom and toxin sciences // *Brief. Bioinform.* 2003;4(4):53–62. Doi: 10.1093/bib/4.1.53.
14. *Murakami M., Taketomi Y., Sato H., Yamamoto K.* Secreted phospholipase A2 revisited// *J. Biochem.* 2011;150(3):233–255. Doi: 10.1093/jb/mvr088.
15. *Dijkstra B. W., Drenth J., Kalk K. H., Vandermaelen P. J.* Three-dimensional structure and disulfide bond connections in bovine pancreatic phospholipase A2 // *J. Mol. Biol.* 1978;124 (1):53–60. Doi: 10.1016/0022-2836(78)90146-8.
16. *van den Bergh C. J., Slotboom A. J., Verheij H. M., de Haas G. H.* The role of Asp-49 and other conserved amino acids in phospholipases A2 and their importance for enzymatic activity // *J. Cell Biochem.* 1989;39(4):379–390. Doi: 10.1002/jcb.240390404.
17. *Fleer E. A., Verheij H. M., de Haas G. H.* Modification of carboxylate groups in bovine pancreatic phospholipase A2. Identification of aspartate-49 as Ca<sup>2+</sup>-binding ligand// *Eur. J. Biochem.* 1981;113(2):283–288. Doi: 10.1111/j.1432-1033.1981.tb05064.x.
18. *Harris J. B., Scott-Davey T.* Secreted phospholipases A2 of snake venoms: effects on the peripheral neuromuscular system with comments on the role of phospholipases A2 in disorders of the CNS and their uses in industry // *Toxins (Basel)*. 2013;5(12):2533–2571. Doi: 10.3390/toxins5122533.
19. *Chandra V., Kaur P., Srinivasan A., Singh T. P.* Three-dimensional structure of a presynaptic neurotoxic phospholipase A2 from *Daboia russelli pulchella* at 2.4 Å ° resolution // *J. Mol. Biol.* 2000;296:1117–1126. Doi: 10.1006/jmbi.2000.3537.
20. *Chandra V., Kaur P., Jasti J., Betzel C., Singh T. P.* Regulation of catalytic function by molecular association: structure of phospholipase A2 from *Daboia russelli pulchella* (DPLA2) at 1.9 Å ° resolution // *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* 2001;57:1793–1798. Doi: 10.1107/S0907444901014524
21. *Perbandt M., Wilson J. C., Eschenburg S., Mancheva I., Aleksiev B., Genov N., Willingmann P., Weber W., Singh T. P., Betzel C.* Crystal structure of vipoxin at 2.0 Å °: an example of regulation of a toxic function generated by molecular evolution// *FEBS Lett.* 1997;412:573–577. Doi: 10.1016/s0014-5793(97)00853-3.
22. *Tang L., Zhou Y. C., Lin Z. J.* Crystal structure of agkistrodotoxin, a phospholipase A2-type presynaptic neurotoxin from *Agkistrodon halys pallas* // *J. Mol. Biol.* 1998;282:1–11. Doi: 10.1006/jmbi.1998.1987.
23. *Gu L., Zhang H., Song S., Zhou Y., Lin Z.* Structure of an acidic phospholipase A2 from the venom of *Deinagkistrodon acutus*// *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* 2002;58:104–110. Doi: 10.1107/S0907444901018170.
24. *Xu S., Gu L., Jiang T., Zhou Y., Lin Z.* Structures of cadmium-binding acidic phospholipase A2 from the venom of *Agkistrodon halys pallas* at 1.9 Å °resolution// *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003;300:271–277. Doi: 10.1016/S0006-291X(02)02833-4.
25. *Banumathi S., Rajashankar K. R., Notzel C., Aleksiev B., Singh T. P., Genov N., Betzel C.* Structure of the neurotoxic complex vipoxin at 1.4 Å ° resolution. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2003;57:1552–1559. Doi: 10.1107/S0907444901013543.
26. *Kini R. M., Chan Y. M.* Accelerated evolution and molecular surface of venom phospholipase A2 enzymes // *J. Mol. Evol.* 1999;48(2):125–132. Doi: 10.1007/PL00006450.
27. *Correa L. C., Marchi-Salvado D. P., Cintra A. C., Sampaio S. V., Soares A. M., Fontes M. R.* Crystal structure of a myotoxic Asp49-phospholipase A(2) with low catalytic activity: Insights into Ca(2+)-independent catalytic mechanism // *Biochim Biophys Acta.* 2008;1784:591–599. Doi: 10.1016/j.bbapap.2008.01.007.

28. Petrova S. D., Atanasov V. N., Balashev K. Vipoxin and its components: structure-function relationship//Adv. Protein Chem. Struct. Biol. 2012;(87):117–153. Doi: 10.1016/B978-0-12-398312-1.00005-6.
29. Doley R., Kini R. M. Protein complexes in snake venom// Cell Mol. Life Sci. 2009;(66):2851–2871. Doi: 10.1007/s00018-009-0050-2.
30. Zouari-Kessentini R., Luis J., Karray A. Two purified and characterized phospholipases A2 from *Cerastes cerastes* venom, that inhibit cancerous cell adhesion and migration//Toxicon. 2009;(53):444–453. Doi: 10.1016/j.toxicon.2009.01.003.
31. Volwerk J. J., Pietersen W. A. de Haas G. H. Histidine at the active site of phospholipase A2. Biochemistry. 1974; (13):1446–1454. Doi: 10.1021/bi00704a020.
32. Verheij H. M., Volwerk J. J., Jansen M. G., Puyk W. C., Dijkstra B. W., Drenth J., Haas, G. H. Methylation of Histidine-48 in Pancreatic Phospholipase A2: Role of Histidine and Calcium Ion in the Catalytic Mechanism // Biochemistry. 1980;19(4):743–750. Doi: 10.1021/bi00545a021.
33. Dijkstra B. W., Drenth J., Kalk K. H. Active site and catalytic mechanism of phospholipase A2 // Nature. 1981; 289(5798):604–606. Doi: 10.1038/289604a0.
34. Li Y., Tsai M. D. Phospholipase A2 engineering. The aspartate-histidine catalytic diad also plays an important structural role // J. Am. Chem. Soc. 1993;(115):8523–8526. Doi: 10.1021/ja00072a001.
35. Renetseder R., Dijkstra B. W., Huizinga K., Kalk K. H., Drenth J. Crystal structure of bovine pancreatic phospholipase A2 covalently inhibited by p-bromo-phenacyl-bromide // J. Mol. Biol. 1988;(200):181–188. Doi: 10.1016/0022-2836(88)90342-7.
36. Pan Y. H., Epstein T. M., Jain M. K., Bahnson B. J. Five coplanar anion binding sites on one face of phospholipase A2: relationship to interface binding // Biochemistry. 2001; 40(3):609–617. Doi: 10.1021/bi002514g.
37. Zhao H., Tang L., Wang X., Zhou Y., Lin Z. Structure of a snake venom phospholipase A2 modified by p-bromophenacyl-bromide // Toxicon. 1998;(36):875–886. Doi: 10.1016/s0041-0101(97)00169-4.
38. Yang C. C., King K. Chemical modification of the histidine residue in basic phospholipase A2 from the venom of *Naja nigricollis* // Biochim. Biophys. Acta. 1980;(614):373–388. Doi: 10.1016/0005-2744(80)90227-2.
39. Toyama M. H., Soares A. M., Vieira C. A., Novello J. C., Oliveira B., Giglio J. R., Marangoni S. Amino Acid Sequence of Piratoxin-I, a Myotoxin from *Bothrops pirajai* Snake Venom, and Its Biological Activity After Alkylation with p-Bromophenacyl Bromide // J. Protein Chem. 1998;(17):713–718. Doi: 10.1007/BF02780974.
40. Janssen M. J., van de Wiel W. A. E. C., Beiber S. H. W., van Kampen M. D., Verheij H. M., Slotboom A. J., Egmond M. R. Catalytic role of the active site histidine of porcine pancreatic phospholipase A2 probed by the variants H48Q, H48N and H48K // Protein Engineering. 1999;12(6):497–503. Doi: 10.1093/protein/12.6.497.
41. Maraganore J. M., Merutka G., Cho W., Welches W., Kézdy F. J. Heinrikson R. L. A new class of phospholipases A2 with lysine on place of aspartate 49. Functional consequences for calcium and substrate binding // J. Biol. Chem. 1984;(259):13839–13843.
42. Mincheva I., Kleinschmidt T., Aleksiev B., Braunitze G. Sequence homology between phospholipase and its inhibitor in snake venom. The primary structure of phospholipase A2 of vipoxin from the venom of the Bulgarian viper (*Vipera ammodytes ammodytes*, *Serpentes*) // Biol. Chem. Hoppe Seyler. 1987;(368):343–352. Doi: 10.1515/bchm2.1984.365.2.885.
43. Krizaj I., Bieber A. L., Ritonja A., Gubensek F. The primary structure of ammodytin L, a myotoxic phospholipase A2 homologue from *Vipera ammodytes* venom // Eur. J. Biochem. 1991;202(3):1165–1168. Doi: 10.1111/j.1432-1033.1991.tb16485.x.
44. Scott D. L., White S. P., Otwowski Z., Yuan W., Gelb M. H., Sigler P. B. Interfacial catalysis: the mechanism of phospholipase A2 // Science. 1990;(250):1541–1546. Doi: 10.1126/science.2274785.
45. Deems R. A., Eaton B. R., Dennis E. A. Kinetic analysis of phospholipase A2 activity toward mixed micelles and its implications for the study of lipolytic enzymes // J. Biol. Chem. 1975;250(23):9013–9020.
46. Pattnaik N. M., Kézdy F., Scanu A. Kinetic study of the action of snake venom phospholipase A2 on human serum high density lipoprotein 3 // J. Biol. Chem. 1976;251(7):1984–1990.
47. Ray S., Scott J. L., Tatulian S. A. Effects of lipid phase transition and membrane surface charge on the interfacial activation of phospholipase A2 // Biochemistry. 2007; (46):13089–13100. Doi: 10.1021/bi7015102.
48. Yu B. Z., Bai S., Berg O. G., Jain M. K. Allosteric Effect of Amphiphile Binding to Phospholipase A(2). Biochemistry. 2009;(48):3219–3229. Doi: 10.1021/bi801245s.
49. Dua R., Wu S. K., Cho W. A. Structure-Function Study of Bovine Pancreatic Phospholipase A Using Polymerized Mixed Liposomes // J. Biol. Chem. 1995;(270):263–268. Doi: 10.1074/jbc.270.1.263.
50. Gelb M. H., Cho W., Wilton D. C. Interfacial binding of secreted phospholipases A2: more than electrostatics and a major role for tryptophan // Curr. Opin. Struct. Biol. 1999; 9(4):428–432. Doi: 10.1016/S0959-440X(99)80059-1.

## Информация об авторах

**Галебская Людвига Вячеславовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6688-5257; **Васина Любовь Васильевна**, доктор медицинских наук, зав. кафедрой биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2647-6336; **Галкин Михаил Александрович**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6527-5580; **Тарасова Юлия Викторовна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3251-0481.

## Information about authors

**Galebskaya Lyudviga V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6688-5257; **Vasina Lyubov V.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2647-6336; **Galkin Mikhail A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Assistant Professor of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6527-5580; **Tarasova Yuliya V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Assistant Professor of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3251-0481.



Оригинальные работы / Original papers

© © И. А. Карабак, В. Е. Карев, 2021

УДК 616.36-002.2-003.828-02 : 576.54

DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-29-37

**И. А. Карабак\*, В. Е. Карев**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

## МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ И ИХ РОЛЬ В ФИБРОГЕНЕЗЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Поступила в редакцию 17.12.2021 г.; принята к печати 25.02.2022 г.

### Резюме

**Введение.** В основе формирования жизнеугрожающих осложнений при хроническом гепатите С (ХГС) лежит прогрессирующий фиброгенез. Процесс формирования фиброза печени обеспечивается межклеточными взаимодействиями, прежде всего, лимфоцитов, макрофагов и звездчатых клеток (ЗК), закономерности взаимных влияний которых на данный момент изучены недостаточно.

**Цель** — изучить особенности межклеточных взаимосвязей непаренхиматозных клеток печени при различной гистологической активности, на разных стадиях фиброза ХГС и при разных генотипах вируса гепатита С (ВГС).

**Методы и материалы.** Объект исследования — 64 биоптата печени взрослых пациентов с естественным течением ХГС. Использовали гистологический, иммуногистохимический и иммуногистоморфометрический методы.

**Результаты.** Возрастание гистологической активности сопровождается увеличением количества и размеров (площади) CD68+ -макрофагов и SMA-alfa+ ЗК. Корреляционные взаимосвязи межклеточных взаимодействий при низкой и умеренной гистологической активности имели значимые отличия. При слабо выраженному фиброзе выявлялась взаимосвязь между количеством CD8+ -лимфоцитов, количеством и площадью CD68+ -макрофагов и SMA-alfa+ ЗК. Для 1-го генотипа ВГС характерно преобладание взаимосвязи между содержанием CD8+ -лимфоцитов, количеством и площадью CD68+ -макрофагов в печени, для 3-го генотипа — между содержанием CD8+ -лимфоцитов, количеством и площадью SMA+ ЗК.

**Заключение.** Максимальная активация ЗК и макрофагов происходит уже при умеренной гистологической активности и сохраняется при ее увеличении. Закрепление иммунопатологического характера межклеточных взаимосвязей между лимфоцитами, макрофагами и ЗК происходит на стадии слабо выраженного фиброза. Межклеточные взаимосвязи имеют существенные различия в зависимости от генотипа ВГС, что может определять неблагоприятный прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, фиброгенез, макрофаги, звездчатые клетки, Т-лимфоциты, генотип

**Для цитирования:** Карабак И. А., Карев В. Е. Межклеточные взаимоотношения и их роль в фиброгенезе при хроническом гепатите С. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(4):29–37. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-29-37.

\***Автор для связи:** Ирина Александровна Карабак, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: [irina-karabak@mail.ru](mailto:irina-karabak@mail.ru).

**Irina A. Karabak\*, Vadim E. Karev**

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

## INTERCELLULAR INTERACTIONS AND THEIR ROLE IN FIBROGENESIS IN CHRONIC HEPATITIS C

Received 17.12.2021; accepted 25.02.2022

### Summary

**Introduction.** The development of life-threatening complications in chronic hepatitis C (CHC) is based on progressive fibrogenesis. The developing of liver fibrosis is provided by intercellular interactions, first of all, of lymphocytes, macrophages and stellate cells (SC), the patterns of mutual influences of which have not been sufficiently studied at the moment.

**The objective** was to study the features of intercellular interplay of nonparenchymal liver cells at different histological activity, at different stages of CHC fibrosis, and at different genotypes of the hepatitis C virus (HCV).

**Methods and materials.** The object of the study was 64 liver biopsies of adult patients with natural course of CHC. Histological, immunohistochemical and immunohistomorphometric methods were used.

**Results.** The increasing histological activity is accompanied by an increase in the number and size (area) of CD68 + macrophages and SMA-alfa + SC. Correlation relationships of intercellular interactions at low and moderate histological activity had significant differences. In mild fibrosis, a relationship was found between the number of CD8 + lymphocytes, the number and area of CD68 + macrophages and SMA-alfa + SC. HCV genotype 1 is characterized by a predominance of the interactions between the number of CD8 + lymphocytes, the number and area of CD68 + macrophages in the liver, for genotype 3 – between the number of CD8 + lymphocytes, the number and area of SMA + SC.

**Conclusions.** The maximum activation of SC and macrophages occurs even with moderate histological activity and persists with an increase. The consolidation of the immunopathological nature of the intercellular interplay between lymphocytes, macrophages and SC occurs at the stage of mild fibrosis. Intercellular interactions have significant differences depending on the HCV genotype, which can determine a poor prognosis of the disease.

**Keywords:** chronic hepatitis C, fibrogenesis, macrophages, stellate cells, T-lymphocytes, genotype

**For citation:** Karabak I. A., Karev V. E. Intercellular interactions and their role in fibrogenesis in chronic hepatitis C. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):29–37. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-29-37.

**\* Corresponding author:** Irina A. Karabak, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, 9, Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: irina-karabak@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит С широко распространен: более 180 млн человек инфицировано во всем мире [1]. С вирусом гепатита С (ВГС) ассоциированы такие серьезные осложнения, как фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак, которые ежегодно приводят к смерти более чем 340 000 человек [2]. Вирусный гепатит С в большинстве случаев (50–85%) имеет хроническое течение, что, прежде всего, обусловлено несостоительностью иммунного ответа [3]. Иммунопатологический процесс при ХГС запускает процесс фиброгенеза, течение которого может быть как индолентным, так и быстропрогрессирующим, приводящим к достаточно быстрому формированию цирроза печени [4]. Причины различного течения фиброза при ХГС на настоящий момент не до конца понятны.

Фиброз печени – это динамический типовой патологический процесс организации повреждения в ткани печени. Фиброгенез является сложным процессом, сочетающим в себе повреждение паренхимы печени, ответные реакции иммунной системы и реактивные изменения непаренхиматозных клеток печени [5].

Основные популяции непаренхиматозных клеток печени, которые принимают участие в фиброгенезе:

– Т-лимфоциты – играют одну из главных ролей в формировании иммунопатологического процесса. При хроническом течении вирусного гепатита С отмечается слабый CD8 + Т-клеточный ответ, характеризующийся высоким уровнем готовности Т-лимфоцитов к апоптозу [6]. Причины подобного иммунного ответа связаны как с непосредственными эффектами ВГС, так и с другими неблагоприятными факторами (генетическая предрасположенность, мужской пол и пр.) [7];

– звездчатые клетки (Hepatic Stellate Cell, ЗК). Иммунопатологический процесс приводит к активации ЗК, превращению их в миофибробласты, которые начинают синтезировать коллаген – основ-

ной компонент фиброзной ткани. Кроме того, ЗК участвуют и в развитии иммунопатологического воспалительного процесса путем стимулирования Т- и NK-клеточного иммунного ответа, макрофагов и процессов ангиогенеза [8, 9];

– макрофаги печени (клетки Купфера) – являются главным компонентом врожденного иммунитета. При ХГС макрофаги выделяют привоспалительные цитокины (ИЛ-18, TNF и др.), активируют Т-лимфоциты и NK-клетки. Вместе с тем макрофаги печени оказывают и супрессивное воздействие, подавляющее Т-клеточный ответ. Клетки Купфера участвуют и в фиброгенезе, выполняя как профиброгенные, активирующие ЗК функции, так и противофиброгенные – путем синтеза и выделения коллагеназ и металлопротеиназ [10, 11].

Вследствие несостоительного Т-клеточного иммунного ответа, происходит персистенция клеточно-опосредованного иммунного повреждения ткани печени, постоянная активация макрофагов печени и ЗК, что приводит к синтезу последними коллагена и фиброзу. В какой-то момент привоспалительные и профиброгенные эффекты непаренхиматозных клеток начинают превалировать над противоположными, порочный круг замыкается, что приводит к прогрессированию заболевания.

Несмотря на то, что патогенез ХГС активно изучается, остается много открытых вопросов. В частности, недостаточно изучены межклеточные взаимодействия на разных стадиях фиброза, особенности иммунопатологического процесса при разной выраженности клеточно-опосредованного иммунного повреждения, возможное влияние генотипа ВГС на течение фиброза при ХГС.

**Цель** – изучить особенности межклеточных взаимосвязей непаренхиматозных клеток печени при различной гистологической активности, на разных стадиях фиброза ХГС и при разных генотипах ВГС.

Таблица 1

## Различия качественных и количественных характеристик CD68+-макрофагов и SMA-alfa+ ЗК при различном ИГА

Table 1

## Differences in the qualitative and quantitative characteristics of CD68+-macrophages and SMA-alfa+ SC with different histological activity index

Показатель	ИГА-1 METAVIR	ИГА-2 METAVIR	ИГА-3 METAVIR	Уровень значимости (p)		
	n = 25	n = 32	n = 7			
	медиана (Q1 – Q3)	медиана (Q1 – Q3)	медиана (Q1 – Q3)	1/2	2/3	1/3
CD68, абс. в 1 мм <sup>2</sup>	399 (330 – 479)	487,5 (380,75 – 600,75)	501 (392 – 574)	0,03		
CD68, % в 1 мм <sup>2</sup>	3,5 (3,1 – 4,05)	4,6 (3,47 – 5,77)	4,7 (3,65 – 5,5)	0,004		0,027
SMA-alfa, абс. в 1 мм <sup>2</sup>	35 (23 – 45)	49 (32 – 66)	47 (35 – 80)	0,027		
SMA-alfa, % в 1 мм <sup>2</sup>	3,5 (1,9 – 4,75)	4 (2,8 – 6,77)	3 (2,4 – 9,5)			p>0,05

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Объект исследования: 64 биоптата печени больных в возрасте от 18 до 60 лет. Материал в течение суток фиксировали в 10 %-м забуференном формалине. Осуществляли проводку биоптатов в гистопрессоре Thermo Scientific Excelsior AS (*Thermo Shandon Limited*, Англия), заливку в парафин, изготовление срезов с использованием ротационного микротома. Изготовленные препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Аналитический этап проводили с использованием микроскопа Axio Scope A1 (*Carl Zeiss*, Германия). Проводили оценку по шкале METAVIR [12]: подсчитывали индекс гистологической активности (ИГА), отражающий выраженность клеточно-опосредованного иммунного ответа и выраженность фиброза (F).

Иммуногистохимическое исследование осуществляли с использованием иммуностайнера Autostainer 480S (*Thermo Shandon Limited*, Англия) и системы детекции UltraVision Quanto. Использовали мышиные или кроличьи моноклональные антитела к CD8 (клон SP16, 1/100, *Thermo*), alfa-SMA (клон asm-1, 1/50, *Leica*), CD68 (клон KP1, 1/6000, *Thermo*).

При помощи сканера Pannoramic Midi (3DHISTECH Kft., Венгрия) гистологические и иммуногистохимические препараты переводили в цифровой вид для проведения морфометрического исследования с использованием программы «QuantCenter». Выполняли количественный подсчет в паренхиме печени CD8 +, CD68 +, alfa-SMA +-клеток с пересчетом на 1 мм<sup>2</sup> ткани. Для маркеров CD68, alfa-SMA также оценивали среднюю площадь экспрессии.

Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica 10» для Windows с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни, критерия Краскела – Уоллиса. Для проведения корреляционного анализа применяли коэффициент корреляции Спирмена. Результаты считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Характеристика групп пациентов.** Распределение по ИГА (шкала METAVIR): A1 – 25 чело-

век, A2 – 32 человека, A3 – 7 человек, по стадии фиброза (шкала METAVIR): F0 – 9 человек, F1 – 42 человека, F2-3 – 12 человек.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам проведенного исследования, межклеточные взаимосвязи между лимфоцитами, макрофагами и звездчатыми клетками в значительной степени отличаются в зависимости от стадии фиброза, гистологической активности и генотипа вируса, вызвавшего хронический гепатит.

Установлено, что с нарастанием ИГА происходит достоверное увеличение размеров (площадные характеристики) и абсолютного числа CD68 +-макрофагов и SMA-alfa + ЗК. Причем максимальные значения этих показателей достигаются при умеренной гистологической активности и сохраняются при высоких ее значениях (табл. 1).

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие корреляционной взаимосвязи (КВ) между содержанием CD8 +-лимфоцитов и CD68 +-макрофагов, а также CD68 +-макрофагов и SMA +-звездчатых клеток во всей группе (табл. 2). При низкой гистологической активности выявлялась КВ между содержанием CD8 +-лимфоцитов и CD68 +-макрофагов, а также между площадью, занимаемой CD68 +-макрофагами, и содержанием SMA +-звездчатых клеток. При умеренной гистологической активности наблюдалась иная картина: отмечалась КВ между содержанием CD8 +-лимфоцитов и площадью CD68 +-макрофагов, а также площадью SMA +-звездчатых клеток и количеством CD68 +-макрофагов. В группе с высокой гистологической активностью достоверных КВ между исследуемыми клеточными популяциями не наблюдалось (табл. 2).

В исследовании было показано, что содержание CD68 +-макрофагов и SMA-alfa + ЗК на различных стадиях фиброза достоверно не отличалось (табл. 3).

Однако при проведении корреляционного анализа наблюдалась иная картина. При слабо

Таблица 2  
КВ между CD8+-лимфоцитами, CD68+-макрофагами и SMA+-звездчатыми клетками

Table 2  
Correlation between CD8+lymphocytes, CD68+macrophages and SMA+stellate cells

Количество	A total	A1	A2	A3
	n=64	n=25	n=32	n=7
CD8/CD68abs	<b>0,52</b>	<b>0,54</b>	<b>0,51</b>	-0,32
CD8/CD68 %	<b>0,58</b>	0,35	<b>0,61</b>	-0,07
CD8/SMAabs	<b>0,3</b>	0,07	0,28	0,18
CD8/SMA %	0,18	-0,09	0,23	0,25
CD68abs/SMAabs	<b>0,29</b>	0,34	0,26	-0,68
CD68abs/SMA %	<b>0,46</b>	0,38	<b>0,53</b>	0,25
CD68 %/SMAabs	<b>0,34</b>	<b>0,48</b>	0,27	-0,45
CD68 %/SMA %	<b>0,44</b>	<b>0,51</b>	<b>0,51</b>	0,17

Примечание: здесь и далее достоверны выделенные значения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3  
Содержание CD68+-макрофагов и SMA-alfa+ ЗК в зависимости от стадии фиброза ХГС

Table 3  
The content of CD68+ macrophages and SMA-alfa+ SC depending on the stage of CHC fibrosis

Показатель	F0 METAVIR	F1 METAVIR	F2-3 METAVIR	Уровень значимости (p)
	n=9	n=42	n=12	
	медиана (Q1 – Q3)	медиана (Q1 – Q3)	медиана (Q1 – Q3)	
CD68, абс. в 1 мм <sup>2</sup>	399 (345 – 447,5)	483,5 (377,75 – 584,5)	453 (402,5 – 510,75)	>0,05
SMA-alfa, абс. в 1 мм <sup>2</sup>	39 (33 – 49)	39 (27,25 – 56)	49 (35 – 80)	>0,05

Таблица 4  
КВ между CD8+-лимфоцитами, CD68+-макрофагами и SMA+-звездчатыми клетками на разных стадиях фиброза

Table 4  
Correlation between CD8+ lymphocytes, CD68+ macrophages and SMA+ stellate cells at different stages of fibrosis

Количество	F total	F0	F1	F2-3
	n=63	n=9	n=42	n=12
CD68abs/CD8	<b>0,51</b>	0,6	<b>0,57</b>	0,19
CD68 %/CD8	<b>0,58</b>	0,46	<b>0,59</b>	0,48
SMAabs/CD8	<b>0,34</b>	-0,05	<b>0,4</b>	0,46
SMA %/CD8	0,2	-0,36	0,27	0,36
CD68abs/SMAabs	<b>0,34</b>	0,37	<b>0,43</b>	-0,01
CD68abs/SMA %	<b>0,45</b>	0,03	<b>0,57</b>	0,3
CD68 %/SMA %	<b>0,43</b>	0,16	<b>0,48</b>	0,34
CD68 %/SMAabs	<b>0,4</b>	0,44	<b>0,44</b>	0,2

выраженном фиброзе (F1) отмечалась положительная КВ между содержанием CD8+-лимфоцитов и содержанием и площадью CD68+-макрофагов и SMA-alfa+ ЗК (табл. 4). При отсутствии фиброза (F0) и при выраженному фиброзе (F2-3) достоверных КВ между качественными и количественными характеристиками исследуемых клеточных популяций не наблюдалось (табл. 4).

В исследовании были выявлены различия в межклеточных взаимодействиях в зависимости от генотипа ВГС. При генотипе 1 наблюдалась КВ средней силы между содержанием CD8+-лимфоцитов, количеством и площадью CD68+-макрофагов. При 3-м генотипе взаимосвязь между CD8+-лимфоцитами и CD68+-макрофагами была менее выраженной, однако отмечалась взаимосвязь

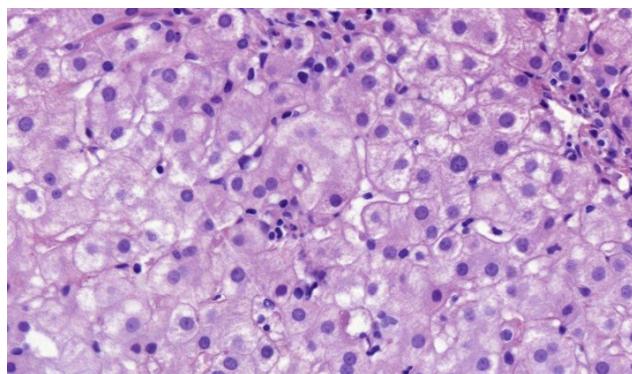
Таблица 5

## КВ между CD8+-лимфоцитами, CD68+-макрофагами и SMA+-звездчатыми клетками в зависимости от генотипа ВГС

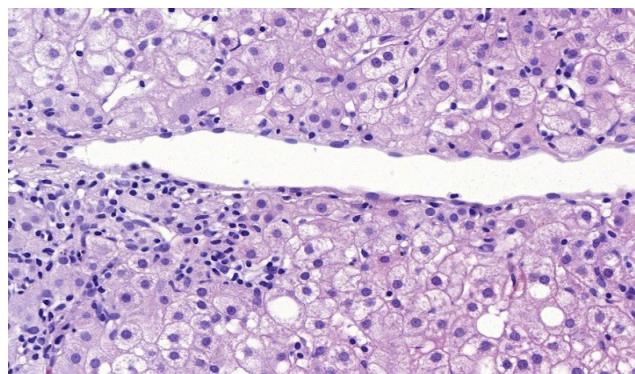
Table 5

## Correlation between CD8+ lymphocytes, CD68+ macrophages and SMA+ stellate cells depending on the HCV genotype

Количество	Генотип 1	Генотип 3
	n = 28	n = 29
CD8/CD68abs	<b>0,67</b>	<b>0,45</b>
CD8/CD68 %	<b>0,65</b>	<b>0,56</b>
CD8/SMAabs	0,31	<b>0,44</b>
CD8/SMA %	0,07	<b>0,44</b>
CD68abs/SMAabs	<b>0,5</b>	0,18
CD68abs/SMA %	<b>0,5</b>	<b>0,49</b>
CD68 %/SMAabs	<b>0,47</b>	0,33
CD68 %/SMA %	<b>0,42</b>	<b>0,56</b>



a



б

Рис. 1. Различная степень выраженности клеточно-опосредованного иммунного повреждения, обусловленного инфильтрацией паренхимы печени лимфоцитами: *а* – слабо выраженные ступенчатые некрозы и слабо выраженная инфильтрация паренхимы печени лимфоцитами при низкой гистологической активности ХГС; *б* – обширные ступенчатые и мостовидные некрозы и выраженная инфильтрация паренхимы печени лимфоцитами при высокой гистологической активности ХГС.

Окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 400$

Fig. 1. Different degree of severity of cell-mediated immune damage caused by infiltration of liver parenchyma by lymphocytes: *a* – mild piecemeal necrosis and mild infiltration of liver parenchyma by lymphocytes with low histological activity of CHC; *б* – extensive piecemeal and bridging necroses and pronounced infiltration of liver parenchyma by lymphocytes with high histological activity of CHC. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 400$

между CD8+ -лимфоцитами и SMA+ -звездчатыми клетками. Взаимосвязи между характеристиками CD68+ -макрофагов и SMA+ -звездчатых клеток также отличались (табл. 5).

Согласно современным представлениям, в патогенезе фиброза при ХГС ключевую роль играют взаимодействия непаренхиматозных клеток печени и, прежде всего, Т-лимфоцитов, макрофагов и ЗК. Как было показано в нашем исследовании, данные взаимодействия нелинейны и в значительной степени зависят от таких факторов, как гистологическая активность, стадия фиброза и генотип вируса.

В многочисленных исследованиях показано, что ключевую роль в прогрессии фиброза при ХГС играет клеточно-опосредованное иммунное повреждение ткани печени, обусловленное инфильтрацией паренхимы печени лимфоцитами (рис. 1),

преимущественно за счет CD8+ -субпопуляции Т-лимфоцитов [13]. Реализация процесса фиброза происходит через взаимодействие CD8+ -Т-лимфоцитов, макрофагов и ЗК. Персистенция клеточно-опосредованного иммунного повреждения, обусловленная CD8+ -Т-лимфоцитами, вызывает реактивные изменения непаренхиматозных клеток печени в виде изменения их количества, а также качественных изменений в виде увеличения размеров клеток.

Нами установлено, что по мере нарастания гистологической активности происходит увеличение количества CD68+ -макрофагов и SMA-alfa+ ЗК, а также происходят изменения их качественных характеристик в виде значительного увеличения площади клеток, что, по-видимому, свидетельствует об изменении из функционального состояния, возможно, о наличии компенсаторной гипертрофии

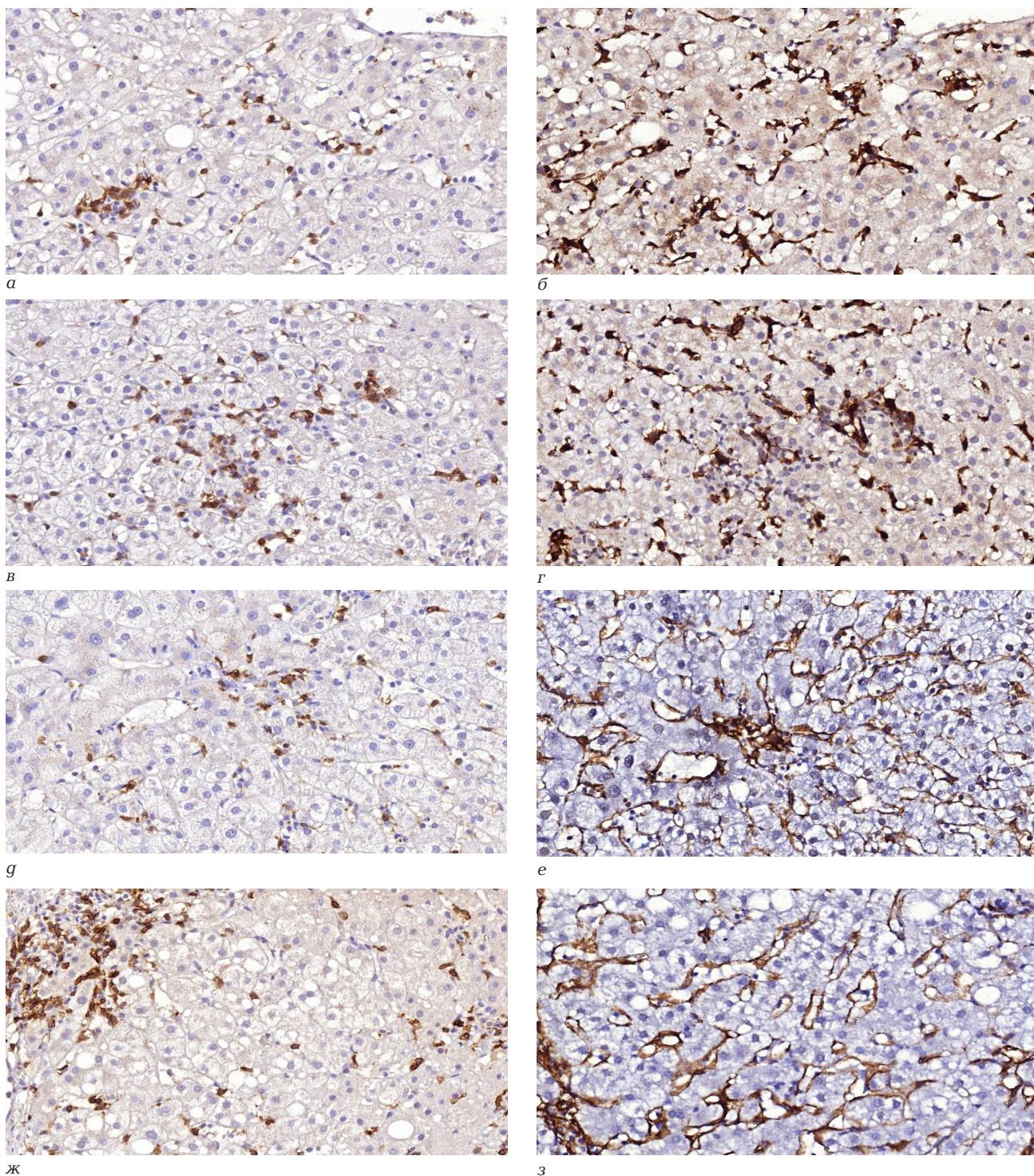


Рис. 2. Взаимосвязь гистологической активности, обусловленной инфильтрацией ткани печени CD8+ -лимфоцитами, и степени активации CD68+ -макрофагов и SMA-alfa + ЗК: *а* – умеренно выраженная инфильтрация паренхимы печени CD8+ -лимфоцитами при умеренном ИГА (A2 по METAVIR); *б* – выраженная активация CD68+ -макрофагов, сопутствующая умеренной гистологической активности; *в* – выраженная инфильтрация паренхимы печени CD8+ -лимфоцитами при высоком ИГА (A3 по METAVIR); *г* – выраженная активация CD68+ -макрофагов при высокой гистологической активности, сравнимая с аналогичной при умеренном ИГА; *ж* – умеренно выраженная инфильтрация паренхимы печени CD8+ -лимфоцитами при умеренном ИГА (A2 по METAVIR); *е* – выраженная активация SMA-alfa + ЗК при умеренной гистологической активности; *ж* – выраженная инфильтрация паренхимы печени CD8+ -лимфоцитами при высоком ИГА (A3 по METAVIR); *з* – выраженная активация SMA-alfa + ЗК при высокой гистологической активности, сравнимая с аналогичной при умеренном ИГА. ИГХИ, ДАВ, ув.  $\times 400$

Fig. 2. Interaction of histological activity caused by infiltration of liver tissue by CD8+ lymphocytes and the degree of activation of CD68+ macrophages and SMA-alfa + SC: *a* – moderate infiltration of liver parenchyma by CD8+ lymphocytes with moderate histological activity index (A2 by METAVIR); *б* – pronounced activation of CD68+ macrophages, concomitant with moderate histological activity; *в* – pronounced infiltration of liver parenchyma by CD8+ lymphocytes with high histological activity index (A3 by METAVIR); *г* – moderate infiltration of liver parenchyma by CD8+ lymphocytes with moderate histological activity index (A2 by METAVIR); *ж* – pronounced activation of SMA-alfa + SC with moderate histological activity; *ж* – pronounced infiltration of liver parenchyma by CD8+ lymphocytes with high histological activity index (A3 by METAVIR); *з* – pronounced activation of SMA-alfa + SC with high histological activity, comparable to that with moderate histological activity index. IHC test, DAB,  $\times 400$

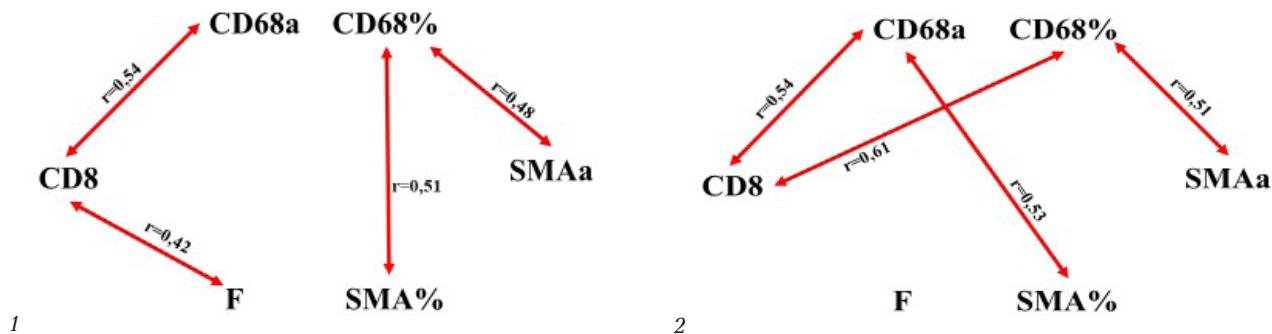


Рис. 3. Схематическое изображение межклеточных взаимосвязей в зависимости от стадии фиброза (F) при низкой (1) и умеренной (2) гистологической активности

Fig. 3. Schematic illustration of intercellular interactions for fibrosis stage (F) with low (1) and moderate (2) histological activity

клеток. Характерно, что максимальные изменения количества и площади непаренхиматозных клеток развиваются уже при умеренной гистологической активности хронического гепатита и сохраняются при дальнейшем ее увеличении. Выявленные изменения были подтверждены при проведении иммуногистохимического исследования (рис. 2).

Выявленные закономерности подтверждались и результатами корреляционного анализа. При умеренной гистологической активности, в отличие от низкой, отмечалась более выраженная активация макрофагов (CD68 %), связанная с более высоким содержанием CD8+ -лимфоцитов, а также более выраженная активация ЗК (SMA-alfa%), связанная с более высоким содержанием макрофагов (CD68a) (рис. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в основе прогрессирования фиброза, обусловленного клеточно-опосредованным иммунным повреждением, проявляющимся гистологической активностью хронического гепатита, лежат изменения абсолютного количества и структурные изменения непаренхиматозных клеток печени. В нашем исследовании не выявлены достоверные КВ при высокой гистологической активности (A3), что, вероятно, связано с рассинхронизацией сложных механизмов межклеточных взаимодействий.

В проведенном исследовании продемонстрированы различия межклеточных взаимосвязей и в зависимости от степени выраженности (стадии) фиброза. Согласно результатам корреляционного анализа, при слабо выраженным фиброзе (F1) выявлены взаимосвязи между всеми основными популяциями непаренхиматозных клеток, что, по всей видимости, свидетельствует о том, что именно на стадии слабо выраженного фиброза происходит формирование и закрепление патологического характера данных взаимодействий (рис. 4).

Аналогичных достоверных КВ при отсутствии фиброза (F0) и выраженным фиброзе (F2-3) печени в нашем исследовании выявлено не было. Вероятно, при F0 межклеточные взаимосвязи еще не приобрели устойчивый патологический характер. В то время как при выраженным фиброзе, вероятно, происходит рассинхронизация сложных меж-

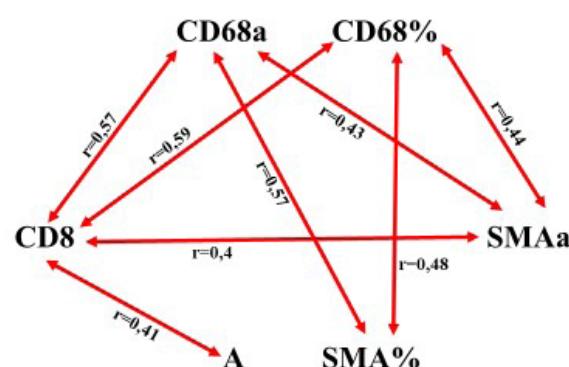


Рис. 4. Схематическое изображение межклеточных взаимосвязей в зависимости от гистологической активности (A) при слабо выраженным фиброзе (F1)

Fig. 4. Schematic illustration of intercellular interactions for histological activity (A) with mild fibrosis (F1)

клеточных взаимосвязей в условиях выраженного клеточно-опосредованного иммунного повреждения (высокой гистологической активности гепатита), которая отчасти наблюдается при выраженным фиброзе.

Межклеточные взаимосвязи между Т-лимфоцитами, макрофагами и ЗК при разных генотипах вируса также отличались. При ХГС, вызванном 1-м генотипом ВГС, по мере нарастания содержания CD8+ -лимфоцитов наблюдалась более выраженная активация макрофагов (CD68a, CD68 %). В свою очередь, активация ЗК происходила посредством взаимодействия с макрофагальным звеном, без прямого участия CD8+ -лимфоцитов (рис. 5).

При ХГС, вызванном 3-м генотипом ВГС, наблюдалась иная картина: увеличение содержания CD8+ -лимфоцитов влечет за собой непосредственную активацию и макрофагов и ЗК, а именно – увеличение их количества и размеров (площади) клеток. Кроме того, эффекторная стимуляция ЗК происходит и через макрофагальное звено (CD68a, CD68%), что приводит к дополнительной их функциональной активации (SMA %) (рис. 4).

Полученные результаты демонстрируют различный патогенез фиброза при ХГС, вызванном разными генотипами ВГС. Тот факт, что при 3-м генотипе ВГС происходит Т-клеточно-

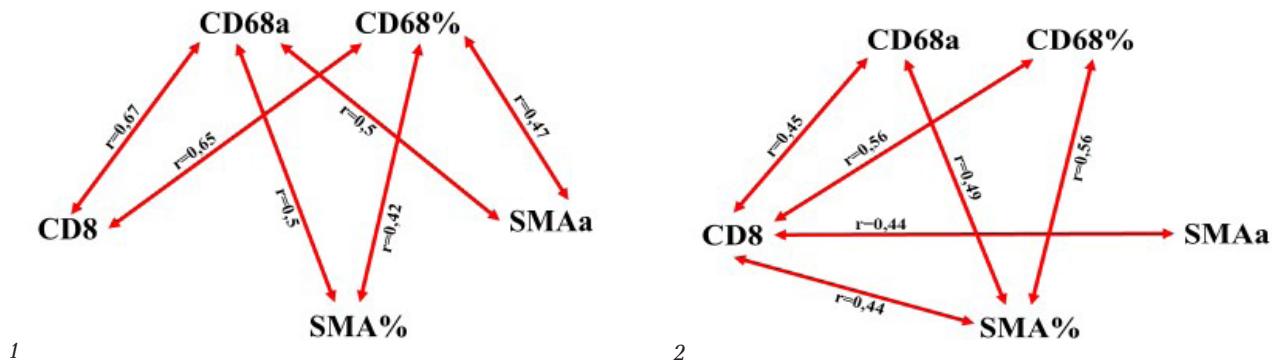


Рис. 5. Схематическое изображение межклеточных взаимосвязей при ХГС, вызванном 1-м генотипом (1) и 3-м генотипом (2) ВГС

Fig. 5. Schematic illustration of intercellular interactions in HCV caused by genotype 1 (1) and genotype 3 (2) CHC

опосредованная активация как макрофагов, так и ЗК, в сочетании с дополнительными сигналами от макрофагов, закономерно будет приводить к более выраженной активации ЗК, а значит, к более интенсивному фиброгенезу, что может определять менее благоприятный характер течения хронического вирусного гепатита.

## ВЫВОДЫ

1. Межклеточные взаимосвязи лежат в основе иммунопатологического процесса при ХГС и имеют значимые особенности в зависимости от гистологической активности, стадии фиброза и генотипа вируса.

2. Активация звездчатых клеток и макрофагов возрастает с увеличением гистологической активности гепатита, достигая максимальных значений уже при умеренном ИГА и сохраняется при высоком ИГА, что влечет за собой менее благоприятное течение заболевания в виде прогрессирования фиброза печени.

3. Закрепление патологических межклеточных взаимосвязей между лимфоцитами, макрофагами и звездчатыми клетками происходит уже на стадии слабо выраженного фиброза (F1 по METAVIR). Межклеточные взаимосвязи имеют значимые отличия в зависимости от генотипа вируса гепатита С. Генотип вируса 3-й, исходя из обусловленных им межклеточных взаимосвязей непаренхиматозных клеток печени, является причиной менее благоприятного течения хронического вирусного гепатита С.

## 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. Organization W. H. O. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection // Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. – 2016. – April.
2. Михайлов М. И., Юцук Н. Д., Малинникова Е. Ю. и др. Проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здоровья в Российской Федерации // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 7, № 2 (25). – С. 52–58.
3. Shi J., Li Y., Chang W. et al. Current progress in host innate and adaptive immunity against hepatitis C virus infection // Hepatology International. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 374–383.
4. Westbrook R. H., Dusheiko G. Natural history of hepatitis C // Journal of Hepatology. – 2014. – Vol. 61, № 1. – P. 58–68.
5. Карев В. Е., Цинзерлинг В. А., Лобзин Ю. В. Сравнительная характеристика фиброгенеза в печени при хронической HBV- и HCV-инфекции // Клин. патофизиология. – 2015. – № 3. – С. 32–37.
6. Карев В. Е. Экспрессия FAS, FASL и BCL-2 на внутридолльковых лимфоцитах в печени при различных вариантах естественного течения и исходах хронической HBV- и HCV-инфекции // Арх. патологии. – 2014. – Т. 76, № 1. – С. 16–21.
7. Bogdanos D. P., Gao B., Gershwin M. E. Liver immunology // Comprehensive Physiology. – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 567–598.
8. Lee U. E., Friedman S. L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis // Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 195–206.
9. Weiskirchen R. Special Issue on «Cellular and Molecular Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Hepatic Fibrosis». – 2020. – P. 1–12.
10. Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases // Journal of Hepatology. – 2017. – Vol. 66, № 6. – P. 1300–1312.
11. Hepatitis C. From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy / H. Li, M. H. Hung, J. D. Jiang, Z. G. Peng // World journal of gastroenterology. – 2018. – Vol. 24, № 47. – P. 5297–5311.

12. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C // Hepatology. – 1996. – Vol. 24, № 2. – P. 289–293.
13. Карабак И. А., Карев В. Е. Иммуноморфологическая характеристика фиброгенеза в печени при естественном течении хронического гепатита С // Medline.ru. Российский биомед. журн. – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 920–934.
- ## REFERENCES
- Organization W.H.O. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection // Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. 2016.
  - Mikhaylov M. I., Yushchuk N. D., Malinnikova E. Yu., Kyuregyan K. K., Isaeva O. V., Znoyko O. O., Klimova E. A. The design of the program for control and elimination of viral hepatitis as public health problem in the Russian Federation. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2018;7(2):52–58. (In Russ.). Doi: 10.24411/2305-3496-2018-12005.
  - Shi J., Li Y., Chang W., Zhang X., Wang F. S. Current progress in host innate and adaptive immunity against hepatitis C virus infection // Hepatology International. 2017; 11(4):374–383.
  - Westbrook R. H., Dusheiko G. Natural history of hepatitis C // Journal of Hepatology. 2014;61(1):58–68.
  - Karev V. E., Tsinzerling V. A., Lobzin Yu. V. Comparative characteristics of fibrogenesis in the liver with chronic HBV-and HCV-infection // Clinical pathophysiology. 2015; (3): 32–37. (In Russ.).
  - Karev V. E. Fas, Fas L. and bcl-2 expression on hepatic intralobular lymphocytes in different variants of the natural course of chronic HBV and HCV infection and in its outcomes. Arkhiv Patologii. 2014;76(1):16–21. (In Russ.).
  - Bogdanos D. P., Gao B., Gershwin M. E. Liver immunology // Comprehensive Physiology. 2013;3(2):567–598.
  - Lee U. E. Friedman S. L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis Best Practice and Research // Clinical Gastroenterology. 2011;25(2):195–206.
  - Weiskirchen R. Special Issue on «Cellular and Molecular Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Hepatic Fibrosis». 2020;1–12.
  - Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases // Journal of Hepatology. 2017;66(6):1300–1312.
  - Li H. Huang M. H., Jiang J. D., Peng Z. G. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy // World journal of gastroenterology. 2018;24(47):5297–5311.
  - Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C // Hepatology. 1996;24(2): 289–293.
  - Karabak I. A., Karev V. E. Immunomorphological aspects of liver fibrogenesis in the natural course of chronic hepatitis C // Medline.ru. Russian Biomedical Journal. 2020; 21(1):920–934. (In Russ.).

## Информация об авторах

**Карабак Ирина Александровна**, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патоморфологии, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3725-7737; **Карев Вадим Евгеньевич**, доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела патоморфологии, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7972-1286.

## Information about authors

**Karabak Irina A.**, Junior Research Fellow of the Research Department of Pathomorphology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3725-7737; **Karev Vadim E.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Research Department of Pathomorphology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7972-1286.



© © СС Коллектив авторов, 2021  
УДК 578.834.1-06 : 611.018.74 + 616-005.6  
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47

**А. А. Лебедева\*, А. Н. Куликов, Ю. П. Ковальчук, М. И. Кадинская, А. М. Гинзбург, Т. Д. Власов**

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

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Поступила в редакцию 19.11.2021 г.; принята к печати 25.02.2022 г.

### Резюме

**Введение.** Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (НКИ COVID-19), вызванная вирусом COVID-19, протекающая в наиболее тяжелых формах, сопровождается не только развитием дыхательной недостаточности и острым респираторным дистресс-синдромом, но и другими, не менее опасными осложнениями, например, такими как ковид-ассоциированная коагулопатия.

**Цель** – изучить клинико-лабораторные особенности развития эндотелиальной дисфункции как основного компонента ковид-ассоциированной коагулопатии в разрезе наиболее часто встречающегося ее проявления – тромботических событий.

**Методы и материалы.** Ретроспективно была проанализирована медицинская документация 947 больных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в Центр для лечения больных с НКИ COVID-19 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова во время так называемой «второй волны» пандемии с ноября 2020 г. по март 2021 г.

**Результаты.** Все тромботические осложнения были выявлены у пациентов только с тяжелой коронавирусной инфекцией ( $n = 561$ ). Предрасполагающими факторами для развития тромбозов у наших пациентов были пожилой возраст, длительность госпитализации более 1 недели, коморбидность в виде ишемической болезни сердца. Стандартные скрининговые тесты системы гемостаза (микроскопия тромбоцитов, скрининг коагулограммы) не позволяют выявить каких-либо значимых особенностей в присутствии тромботических событий, что требует разработки новых исследований для оценки протромботического потенциала у больных с тяжелым течением НКИ COVID-19.

**Заключение.** Развитие тромботических событий является одним из наиболее грозных осложнений при тяжелом течении НКИ COVID-19, которое, в свою очередь, приводит к нарастанию дыхательной недостаточности за счет усиления тканевой гипоксии, а в дальнейшем – и к летальному исходу. У этих же пациентов повышен риск геморрагических событий как возможного побочного эффекта от проводимой терапии.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, ковид-ассоциированная коагулопатия, тромботические события, тромбозы, эндотелиальная дисфункция

**Для цитирования:** Лебедева А. А., Куликов А. Н., Ковальчук Ю. П., Кадинская М. И., Гинзбург А. М., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и тромботические события у больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(4):38 – 47. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47.

\* Автор для связи: Александра Александровна Лебедева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: aftotrof@gmail.com.

**Aleksandra A. Lebedeva\*, Aleksandr N. Kulikov, Iurii P. Kovalchuk, Margarita I. Kadinskaya, Aleksandr M. Ginzburg, Timur D. Vlasov**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THROMBOTIC EVENTS IN PATIENTS WITH SEVERE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Received 19.11.2021; accepted 25.02.2022

### Summary

**Introduction.** The novel coronavirus infection COVID-19 (NCI COVID-19) caused by the COVID-19 virus, which occurs in the most severe forms, is accompanied not only by the development of respiratory failure and acute respiratory distress syndrome, but also by other equally dangerous complications such as covid-associated coagulopathy.

The **objective** was to study the clinical and laboratory features of the development of endothelial dysfunction as the main component of covid-associated coagulopathy in the context of its most common manifestation — thrombotic events.

**Methods and materials.** The medical records of 947 patients with confirmed novel coronavirus infection COVID-19 hospitalized at the Center for the Treatment of Patients with NCI COVID-19 of Pavlov University of the Ministry of Health of the Russian Federation during the so-called «2<sup>nd</sup> wave» of the pandemic from November 2020 to March 2021.

**Results.** All thrombotic complications were detected only in patients with severe coronavirus infection (561 patients). Predisposing factors for the development of thrombosis in our patients were: advanced age, duration of hospitalization for more than 1 week, comorbidity in the form of coronary artery disease. Standard screening tests of the hemostasis system (platelet microscopy, coagulogram screening) do not reveal any significant features in the presence of thrombotic events, which requires the development of new studies to assess prothrombotic potential in patients with severe NCI COVID-19.

**Conclusion.** The development of thrombotic events is one of the most formidable complications in the severe course of NCI COVID-19, which in turn leads to an increase in respiratory failure due to increased tissue hypoxia, and subsequently to death. The same patients have an increased risk of hemorrhagic events as a possible side effect of the therapy.

**Keywords:** novel coronavirus infection, COVID-19, covid-associated coagulopathy, thrombotic events, thrombosis, endothelial dysfunction

**For citation:** Lebedeva A. A., Kulikov A. N., Kovalchuk Yu. P., Kadinskaya M. I., Ginzburg A. M., Vlasov T. D. Endothelial dysfunction and thrombotic events in patients with severe novel coronavirus infection COVID-19. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):38 – 47. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47.

\*Corresponding author: Aleksandra A. Lebedeva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: aftotrof@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (НКИ COVID-19), вызванная вирусом COVID-19, протекающая в наиболее тяжелых формах, сопровождается не только развитием дыхательной недостаточности и острым респираторным дистресс-синдромом, но и другими не менее опасными осложнениями, например, такими как ковид-ассоциированная коагулопатия [1].

Ковид-ассоциированная коагулопатия (КАК), наподобие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), может проявляться как тромботическими, так и геморрагическими событиями, в зависимости от сроков течения заболевания.

Настоящая статья посвящена наиболее частым событиям, развивающимся в рамках КАК, а именно — тромбозам и ассоциированной с ними эндотелиальной дисфункции.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В рамках исследования ретроспективно была проанализирована медицинская документация 947 больных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и наличие двусторонней вирусной пневмонии по данным описания компьютерной томограммы органов грудной клетки (КТ ОГК)), госпитализированных в Центр для лечения больных с НКИ COVID-19 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова во время так называемой «второй волны» пандемии с ноября 2020 г. по март 2021 г.

Во время госпитализации всем пациентам были выполнены следующие исследования: лабораторные (клинический анализ крови, развернутый биохимический анализ крови, скрининговая коагулограмма, Д-димер, прокальцитонин, ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), С-реактивный белок (СРБ)), инструментальные (электрокардиография (ЭКГ), компьютерная томография органов грудной клетки).

При подозрении на возникновение тромботического события пациентам дополнительно по показаниям могли выполняться и другие методы обследования: ультразвуковое допплеровское исследование пораженных сосудов, компьютерная томография пораженных областей с внутривенным баллонным контрастированием (например, КТ-ангиография легких при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА)), эхокардиография.

У части больных, маршрутных в отделения реанимации и интенсивной терапии по причине нарастания дыхательной недостаточности, исследовались уровни фактора С5а системы комплемента и фактора Виллебранда.

У 29 больных дополнительно была исследована агрегационная активность тромбоцитов с различными индукторами — аденоzinидифосфатом, арахидоновой кислотой, коллагеном, эпинефрином, ристоцетином. В качестве группы сравнения выступали пациенты — реконвалесценты после перенесенной НКИ COVID-19 (23 человека).

Все пациенты были разделены на две группы: группа со среднетяжелым течением НКИ COVID-19 (386 человек) и тяжелым течением инфекции (561 человек), основным критерием которого было наличие дыхательной недостаточности, а именно — зафиксированная сатурация при дыхании атмосферным кислородом от 93 % и ниже.

Статистический анализ проводили в программе «GraphPad Prism v9.2.0» (283). Преимущественно использовали методы непараметрической статистики (критерий Манна — Уитни), в связи с тем, что массив обрабатываемых данных не подчинялся нормальному распределению. Для категориальных данных использовали точный критерий Фишера. Уровень значимости в виде  $p < 0,05$  был принят за достоверный. В дальнейшем результаты были представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25 % и 75 %).

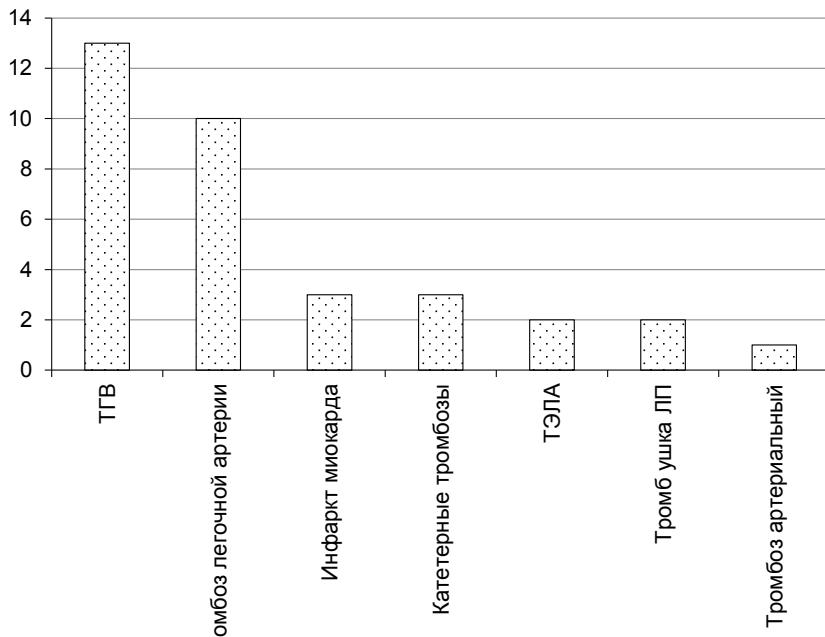


Рис. 1. Типы тромботических событий

Fig. 1. Types of thrombotic events

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных 947 госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением НКИ зарегистрировано 34 тромботических события у 30 (3 %) пациентов. У 4 пациентов отмечено несколько тромботических событий.

В структуре тромбозов преобладали тромбозы вен верхних и нижних конечностей (47 %) с признаками тромбоэмболии, формирование тромбов в легочной артерии (35 %) без признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей, вен малого таза или центральных вен в зоне их катетеризации (рис. 1). Гораздо реже течение НКИ COVID-19 осложнялось развитием инфаркта миокарда (8 %), тромбозом ушка левого предсердия (5 %) и артериальным тромбозом периферической локализации (2 %).

В 2 случаях тромбоз глубоких вен голени осложнился развитием тромбоэмболии легочной артерии, а у еще 2 пациентов с тромбами в ушке левого предсердия (на фоне фибрилляции предсердий) были обнаружены тромбоз легочной артерии и тромб в подколенной вене нижней конечности. Необходимо отметить, что оба вышеуказанных пациента на момент диагностики тромбоза получали антикоагулянты в полной дозе.

Все тромботические осложнения были выявлены у пациентов только с тяжелым течением коронавирусной инфекции (561 пациент). Соответственно, в последующем анализировали только данные этой группы пациентов. При пересчете в этой категории больных частота тромботических осложнений становится еще более высокой (5 %).

При сопоставлении клинических данных у пациентов с тромботическими осложнениями и без таковых при тяжелом течении НКИ удалось выявить ряд особенностей (табл. 1).

Больные с тромбозами были старше, у них значимо чаще встречались различные формы ишемической болезни сердца (табл. 2). При этом чаще встречались и геморрагические осложнения (у 6 пациентов – 20 % больных с тромбозами). Всего зарегистрировано 8 событий – 2 носовые кровотечения, 2 спонтанные гематомы мягких тканей, 1 желудочно-кишечное кровотечение, 1 легочное кровотечение, 1 макрогематурия). Необходимо отметить, что из 6 больных с кровотечениями на фоне тромбозов 4 пациента исходно получали антиагрегантную терапию (Клопидогрел, двойная антитромботическая терапия в виде сочетания Клопидогреля и аспирина у 1 пациента).

Значимая статистическая разница была обнаружена в частоте перевода пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) как по причинам тромботических или геморрагических событий, так и по причине нарастания дыхательной недостаточности. Закономерно, что среди больных с тромботическими событиями  $\frac{2}{3}$  в тот или иной момент госпитализации были переведены на койки ОРИТ.

Интересен факт того, что вероятность развития геморрагического события была значимо выше (в 3 раза) у пациентов с текущими тромботическими событиями.

Частота летального исхода у больных с тромбозами драматически возрастала, как по причинам самого тромботического инцидента, так и ввиду прогрессирования ковидной инфекции и дыха-

Таблица 1

## Основные характеристики больных с тяжелым течением НКИ в зависимости от наличия тромботических событий

Table 1

## Main characteristics of patients with severe NCI depending on the presence of thrombotic events

Характеристка	Пациенты с тромбозами, n=31	Пациенты без тромбозов, n=530	p
	M [Q1; Q3]	M [Q1; Q3]	
Возраст, лет	72 [63; 82]	64 [55; 73]	<b>0,0017</b>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,76 [25,71; 33,14]	29,38 [25,82; 32,85]	0,2403
День болезни на момент госпитализации	7 [4; 12,25]	8 [6; 10]	0,2003
Длительность госпитализации	16 [11; 20]	10 [8; 15]	<b>0,0007</b>
Мужчины/женщины, % (n)	51,6 (16)/48,3 (15)	53,7 (285)/46,2 (246)	0,4788
Переведенные в ОРИТ, % (n)	71 (22)	16 (85)	<b>&lt;0,0001</b>
Пациенты с кровотечениями, % (n)	22 (7)	6,02 (32)	<b>0,0034</b>
Умерли, % (n)	59,06 (18)	10,35 (55)	<b>&lt;0,0001</b>

Таблица 2

## Коморбидность у больных с тяжелым течением НКИ в зависимости от наличия тромботических событий

Table 2

## Comorbidity in patients with severe NCI depending on the presence of thrombotic events

Сопутствующая патология	Пациенты с тромбозами, n=31	Пациенты без тромбозов, n=530	p
Сахарный диабет, % (n)	29,03 (9)	41,5 (22)	0,0828
Фибрилляция предсердий, % (n)	0,13 (4)	8,66 (46)	0,5106
Гипертоническая болезнь, % (n)	74,2 (23)	58,9 (313)	0,1306
Ишемическая болезнь сердца, % (n)	23,9 (10)	16,9 (90)	<b>0,0498</b>
Хроническая обструктивная болезнь легких, % (n)	12,9 (4)	13,9 (74)	0,9999
Онкологические заболевания, % (n)	16,12 (5)	7,53 (40)	0,0943
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, % (n)	3,22 (1)	2,25 (12)	0,5283
Бронхиальная астма, % (n)	6,45 (2)	3,57 (19)	0,3277

тельной недостаточности. Так, смертность в группе пациентов с тромбозами составила 58 %, что было в 6 раз выше, чем у лиц без тромботических осложнений (табл. 1).

При анализе данных лучевых исследований отмечено более распространенное поражение легочной ткани именно у пациентов с тромботическими событиями. Так, более чем у 70 % из них, по данным лучевых исследований, распространенность специфичных для НКИ COVID-19 изменений паренхимы легких составляла более 50 %.

Больные с тромбозами несколько чаще получали различные виды антицитокиновой терапии (16 (52 %) против 174 (33 %), p=0,006). Наиболее частым антицитокиновым препаратом, применяемым в обеих группах, был ингибитор интерлейкина-6 Тоцилизумаб, гораздо реже использовались ингибиторы янус-киназ (Барицитиниб, Тофакитиниб, Руксолитиниб) (рис. 2).

Подавляющее большинство обследованных в обеих группах получали лечебные дозы антикоагулянтных препаратов (23 (74,2 %) против 364

(68,7 %) соответственно, p>0,05), это были преимущественно низкомолекулярные гепарины (из расчета 0,1 мг/кг 2 раза в сутки).

Ряд пациентов получали терапию антиагрегантами (1 пациент в группе больных с тромбозами и 4 пациента в группе сравнения), однако их число и удельный вес не позволяют делать каких-либо заключений.

Результаты исследования клинического анализа крови у больных тяжелой НКИ позволяют заключить, что у пациентов с тромбозами наблюдались статически более значимо высокие уровни нейтрофилов и более низкие уровни лимфоцитов, что соответствует большей тяжести инфекции (табл. 3).

При биохимическом исследовании крови у больных с тромбозами уровень мочевины оказался выше, а уровень общего белка и АЛТ ниже, чем у больных без тромботических событий (табл. 4).

При оценке наиболее клинически значимых маркеров инфекционно-воспалительного ответа при COVID-19 (прокальцитонин, ферритин, АДГ, СРБ) нами отмечены более высокие уровни СРБ,

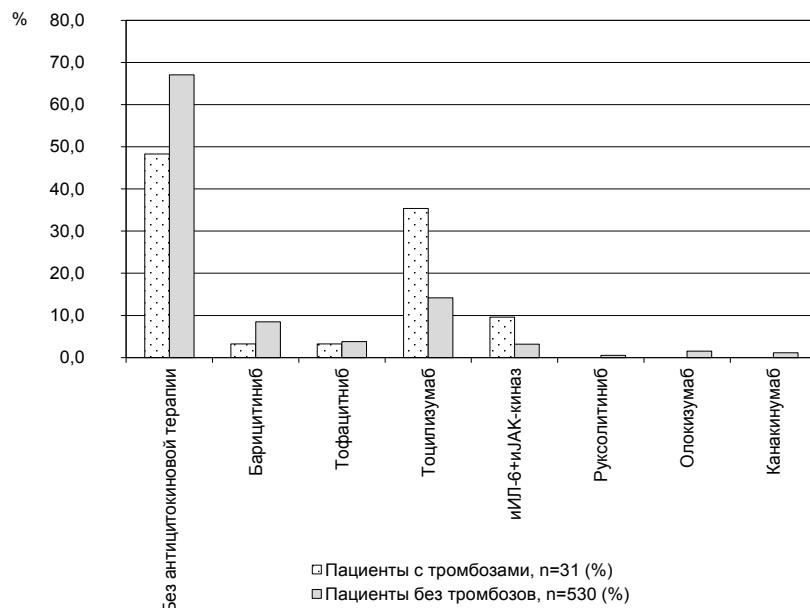


Рис. 2. Распределение антицитокиновой терапии

Fig. 2. Distribution of anti-cytokine therapy

Таблица 3

**Показатели клинического анализа крови у больных с тяжелым течением НКИ в зависимости от наличия тромботических событий**

Table 3

**Parameters of the clinical blood testing in patients with severe NCI depending on the presence of thrombotic events**

Показатель	Пациенты с тромбозами, n = 31	Пациенты без тромбозов, n = 530	p
	М [Q1; Q3]	М [Q1; Q3]	
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,5 [3,9; 4,8]	4,5 [4,2; 4,9]	0,0782
Гемоглобин, г/л	134 [116; 142]	135 [124; 144,5]	0,1265
Цветовой показатель	0,89 [0,865; 0,93]	0,89 [0,86; 0,92]	0,2812
Гематокрит, %	41,45 [37,35; 45,1]	42 [39,25; 45,2]	0,2571
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,08 [6,55; 12,63]	7,83 [5,59; 10,29]	0,0571
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	6,72 [4,645; 11,7]	6,27 [3,99; 8,505]	<b>0,0465</b>
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,8 [0,6; 1,1]	1 [0,7; 1,3]	<b>0,0318</b>
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,465 [0,38; 0,65]	0,47 [0,335; 0,65]	0,4755
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0 [0; 0,0085]	0 [0; 0,0035]	0,4066
Базофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,017 [0,0105; 0,029]	0,018 [0,011; 0,0275]	0,4961

прокальцитонина и АДГ в группе больных с тромботическими событиями, в то время как уровень ферритина значимо не отличался, хотя и отмечалась отчетливая тенденция к более высоким значениям у больных с тромбозами (табл. 5).

Особый интерес вызывали возможные особенности гемостаза у больных с тромботическими событиями.

При подсчете числа и оценке характеристик распределения тромбоцитов крови значимых различий между больными исследуемых групп не выявлено (табл. 6).

Анализ изменений традиционных показателей плазменного звена гемостаза не выявил значимых

отличий между пациентами, перенесшими тромбозы и избежавшими этих осложнений, за исключением уровня А-димера, который был закономерно больше в группе с тромботическими событиями, даже несмотря на преобладание лиц пожилого и старческого возраста (средний возраст у больных с тромбозами – 72 [63; 82] года, у больных без тромботических событий – 64 [55; 73] года) (табл. 7). Важно отметить, что среди обследуемых не было лиц с врожденными нарушениями гемостаза, верифицированными до инфицирования вирусом SARS-CoV-2.

В качестве показателей сосудистого звена гемостаза у больных НКИ COVID-19 мы избрали

Таблица 4

## Показатели биохимического исследования крови у больных с тяжелым течением НКИ в зависимости от наличия тромботических событий

Table 4

## Parameters of the biochemical blood testing in patients with severe NCI depending on the presence of thrombotic events

Показатель	Пациенты с тромбозами, n = 31	Пациенты без тромбозов, n = 530	p
	M [Q1; Q3]	M [Q1; Q3]	
Амилаза, Е/л	50 [39; 76]	55 [44; 73,5]	0,2104
АЛТ, Е/л	27,6 [16,3; 44,1]	34,9 [24,65; 57,6]	0,0163
АСТ, Е/л	37 [33; 48,5]	43 [33; 59]	0,0649
Калий, ммоль/л	4,15 [3,9; 4,45]	4,1 [3,8; 4,35]	0,1185
Натрий, ммоль/л	138,5 [136; 140,6]	137,1 [135,4; 139,2]	0,0358
Общий билирубин, мкмоль/л	10,7 [8,5; 12,7]	10,7 [8,9; 13,25]	0,4034
Непрямой билирубин, мкмоль/л	8,1 [6,4; 9,1]	8,1 [6,7; 9,7]	0,4001
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,6 [1,7; 3,3]	2,6 [2,1; 3,5]	0,287
Креатинин, ммоль/л	0,085 [0,077; 0,108]	0,09 [0,08; 0,102]	0,2395
Мочевина, ммоль/л	7,3 [5,4; 11,1]	6,2 [4,8; 8,3]	<b>0,0098</b>
Общий белок, г/л	66 [60; 68]	68,25 [66; 72]	<b>&lt;0,0001</b>
Глюкоза, ммоль/л	7,5 [6,34; 10,16]	7,21 [6,43; 8,36]	0,136

Таблица 5

## Воспалительные маркеры у больных с тяжелым течением НКИ в зависимости от наличия тромботических событий

Table 5

## Inflammatory markers in patients with severe NCI depending on the presence of thrombotic events

Маркер	Пациенты с тромбозами, n = 31	Пациенты без тромбозов, n = 530	p
	M [Q1; Q3]	M [Q1; Q3]	
Прокальцитонин, мкг/л	0,1306 [0,1278; 0,2808]	0,1292 [0,121; 0,1292]	0,0091
Ферритин, мкг/л	689 [404; 1499]	533 [384; 986]	0,1256
АДГ, Е/л	339 [309,5; 421]	309,5 [261; 363]	0,0104
СРБ, мг/л	73,49 [38,8; 138]	56,26 [25,21; 92,95]	0,0312

один из факторов, отражающих активацию комплемента с формированием мембраноатакующего комплекса, повреждающего эндотелий. Роль этого механизма в инициации «тромбовоспаления» широко обсуждается в литературе, посвященной COVID-19 [2].

Уровень С5a был повышен у 100 % обследуемых, а медиана превышала верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, а у некоторых пациентов – более чем в 5 раз. По итогам обследования 35 пациентов с тяжелым течением НКИ, среднее значение фактора Виллебранда превышало верхнюю границу нормы в 2 раза и отклонялось выше референтного уровня у 97,1 % обследованных пациентов (табл. 8).

При оценке функциональных характеристик тромбоцитарного звена у больных с тяжелым течением НКИ было выявлено, что в острый период инфекции у больных значимо повышалась агрегация тромбоцитов при индукции АДФ и эпинефрином, независимо от используемых низких

или высоких доз. При этом АДФ способствовал как возрастанию амплитудных характеристик агрегации тромбоцитов, так и увеличению площади под кривой агрегации (AUC), в то время как индукция эпинефрином приводила только к значимому росту площади под кривой, но при этом сопровождалась двукратным сокращением лаг-периода – промежутка времени от начала действия стимула до начала агрегации. Добавление других индукторов агрегации (арахидоновая кислота, коллаген, ристоцетин) не приводило к значимым изменениям параметров агрегации у пациентов в остром периоде инфекции (табл. 9; 10).

По итогам анализа наших данных обращает на себя внимание тот факт, что среди всех обследованных тромботические осложнения были обнаружены только у больных с тяжелым течением НКИ COVID-19, т. е. в присутствии дыхательной недостаточности. Частота событий у этой категории пациентов составила 5,4 %. Наиболее часто

Таблица 6

**Показатели клеточного тромбоцитарного звена гемостаза у больных с тяжелым течением НКИ в зависимости от наличия тромботических событий**

Table 6

**Parameters of the cellular platelet link of hemostasis in patients with severe NCI depending on the presence of thrombotic events**

Показатель	Пациенты с тромбозами, n = 31	Пациенты без тромбозов, n = 530	p
	M [Q1; Q3]	M [Q1; Q3]	
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	226,5 [148; 296]	235 [181; 293]	0,2596
Ширина распределения тромбоцитов по объему, фл	11,6 [10,25; 13,5]	11,73 [10,66; 13]	0,4198
Средний объем тромбоцита, фл	10,5 [9,7; 10,8]	10,3 [9,8; 10,9]	0,3948
Процент крупных тромбоцитов, %	28,5 [22; 31,4]	27,45 [23,13; 32,15]	0,3822
Число крупных тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	28,5 [22; 31,5]	27,5 [23; 32]	0,3687
Тромбокрит, %	0,24 [0,15; 0,31]	0,245 [0,19; 0,305]	0,2529

Таблица 7

**Показатели скрининговой коагулограммы у больных с тромбозами и без**

Table 7

**Parameters of the screening coagulogram in patients with and without thrombosis**

Показатель	Пациенты с тромбозами, n = 31	Пациенты без тромбозов, n = 530	p
	M [Q1; Q3]	M [Q1; Q3]	
Д-димер, мкг/л	1229 [813; 6524]	557 [342; 1003]	<0,0001
Фибриноген, г/л	5,22 [4,73; 5,22]	5,22 [4,88; 5,22]	0,1782
АПТВ, с	34,6 [32,9; 39,1]	34,3 [31,6; 37,3]	0,0908
ПТИ, %	99,1 [89,43; 101,9]	99,1 [96,49; 101,9]	0,124
ПТВ, с	11,1 [10,8; 12,3]	11,1 [10,8; 11,4]	0,1237
МНО	0,99 [0,96; 1,1]	0,99 [0,96; 1,02]	0,1243

Примечание: АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс; ПТВ – протромбиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

Таблица 8

**Параметры сосудистого звена гемостаза у больных с тяжелым течением НКИ COVID-19**

Table 8

**Parameters of the vascular link of hemostasis in patients with severe NCI COVID-19**

Параметр	Среднее значение	SD	Референсное значение	Ниже референса	Выше референса
C5a, нг/мл (n = 38)	96,7	30,4	4,0 – 30,0	0,0 %	100 %
Фактор Виллебранда, Е/мл (n = 35)	2,8	0,7	0,5 – 1,5	0,0 %	97,1 %

Таблица 9

**Параметры функциональной активности тромбоцитов при индукции аденоzinидифосфатом**

Table 9

**Parameters of the platelet functional activity in induction with adenosine diphosphate**

ADF S	Ковид, n = 29			Постковид, n = 23			p
	медиана	Q1	Q3	медиана	Q1	Q3	
RES, с	74,55	65,88	82,55	57,35	45,20	70,38	0,01
MAX, с	74,50	65,88	82,55	57,35	45,20	70,38	0,01
FIN, с	67,70	57,00	79,48	53,25	20,60	69,30	0,02051
AUC	16 125,50	14 246,25	18 260,00	10 750,00	6 567,75	12 124,50	0,00073
LAG, с	30,55	24,45	39,60	37,45	28,58	44,50	0,16849

Примечание: здесь и далее ADF – АДФ, аденоzinидифосфат; RES – результат агрегации; MAX – максимальная агрегация, FIN – финальная агрегация; AUC – area under curve, площадь под кривой; LAG – lag time, время задержки.

Таблица 10

## Параметры функциональной активности тромбоцитов при индукции эпинефрином

Table 10

## Parameters of the platelet functional activity in induction with epinephrine

EPI S	Ковид, n = 29			Постковид, n = 23			p
	медиана	Q1	Q3	медиана	Q1	Q3	
RES	78,40	67,08	82,03	78,70	63,07500	84,85000	0,86873
MAX	77,75	65,63	82,03	78,70	63,07500	84,85000	0,67615
FIN	72,40	62,88	78,18	73,80	57,35	77,80000	0,83063
AUC	14 154,00	12 575,00	15 659,25	10 111,00	7,862,25	12,462,00	0,00057
LAG	56,05	45,25	70,23	127,70	78,15000	166,02500	0,00010

встречаемыми тромботическими событиями были тромбозы вен верхних и нижних конечностей, тромбоэмболия или тромбоз легочной артерии, что совпадает с данными литературы [3]. Частота артериальных тромботических событий не превышала 3 %, что аналогично данным P. Demelo-Rodriguez et al. [4].

Предрасполагающими факторами для развития тромбозов у наших пациентов были пожилой возраст, длительность госпитализации более 1 недели, коморбидность в виде ишемической болезни сердца (ИБС), что не противоречит данным литературы [5]. Нами также отмечено, что пациенты с тромботическими событиями чаще переводились в отделения реанимации и интенсивной терапии по тем или иным показаниям (наиболее частая причина — в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью (ДН)), тромбозы у них нередко сочетались с геморрагическими событиями. У лиц с тромбозами закономерно чаще отмечались летальные исходы. Таким образом, развитие тромботических осложнений утяжеляет течение НКИ COVID-19, предрасполагает к утяжелению уже имеющейся дыхательной недостаточности, развитию геморрагических событий, возможно, как следствие побочного эффекта применения лечебных доз низкомолекулярных гепаринов.

Любопытно, что больные с тромбозами чаще страдали ИБС, в связи с чем можно сделать предположение о взаимном отягощении уже существующего протромботического состояния (ИБС) при присоединении НКИ COVID-19.

Как уже было упомянуто выше, тромботические осложнения были более свойственны пациентам с более тяжелым течением НКИ COVID-19, что подтверждается большим процентом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК, что аналогично данным из других центров [6].

Другим интересным фактом явилось то, что на момент обнаружения тромботического события более 70 % больных уже получали полнодозовую антикоагулянтную терапию, что может свидетельствовать о неэффективности высоких доз НМГ у больных с уже развившейся ДН, на что также указывают данные литературы [7].

Полученные данные лабораторных анализов также подтверждают факт более тяжелого течения НКИ COVID-19 при развитии тромботических событий: это статистически более значимые уровни нейтрофилов в сочетании с более низкими уровнями лимфоцитов, повышенные уровни воспалительных маркеров, таких как СРБ, АДГ и прокальцитонин, что было также продемонстрировано в исследовании X. Xiong [8].

В то же время развитие тромботических событий сопровождается лабораторными признаками нарастания катаболизма, вероятно, вследствие как самой острой инфекции, так и применения глюкокортикоидов. Такими признаками явились более высокий уровень мочевины, более низкие уровни АЛТ и общего белка.

Интересен тот факт, что стандартные скрининговые тесты системы гемостаза (микроскопия тромбоцитов, скрининг коагулограммы) не позволяют выявить каких-либо значимых особенностей в присутствии тромботических событий, что требует разработки новых исследований для оценки протромботического потенциала у больных с тяжелым течением НКИ COVID-19.

С другой стороны, при исследовании маркеров, указывающих на эндотелиальную дисфункцию (фактор С5а комплемента, фактор Виллебранда), нами, наоборот, обнаружено их выраженное повышение, что требует дальнейшего исследования со сравнением уровня данных маркеров у лиц со среднетяжелым течением НКИ COVID-19.

У всех обследованных нами больных тяжелого течения была обнаружена активация системы комплемента. Важным показателем, косвенно отражающим интенсивность сосудистых воспалительных реакций, можно считать фактор Виллебранда, который, наряду с индукцией адгезии и агрегации тромбоцитов, выступает еще и в роли острофазного реагентта. Повышенные концентрации фактора Виллебранда ассоциированы с дисфункцией эндотелия и сосудистым воспалением и могут отражать выраженность повреждения эндотелия [9].

Выявленные изменения отражают тяжесть эндотелиальной дисфункции при коронавирус-

ной инфекции, что, в свою очередь, создает предпосылки к тромботическим событиям.

В то же время у больных COVID-19 тяжелого течения отмечалось увеличение агрегации тромбоцитов в ответ на «вторичные» индукторы (АДФ, эпинефрин), при этом АДФ увеличивал площадь под кривой агрегатограммы за счет увеличения ее амплитуды, а эпинефрин — за счет укорочения латентного времени реакции.

## ВЫВОДЫ

1. Развитие тромботических событий является одним из наиболее грозных осложнений при тяжелом течении НКИ COVID-19, которое, в свою очередь, приводит к нарастанию дыхательной недостаточности за счет усиления тканевой гипоксии, а в дальнейшем и к летальному исходу. У этих же пациентов повышен риск геморрагических событий как возможного побочного эффекта от проводимой терапии.

2. Тромбозы при НКИ COVID-19 тесно связаны с текущим воспалительным процессом, что позволяет говорить о развитии тромбовоспаления, на что указывает повышение маркеров эндотелиальной дисфункции.

3. Существующие в настоящее время скрининговые тесты состояния системы гемостаза не позволяют полноценно оценить степень активации тромбовоспаления, о наличии которого мы можем судить только по косвенным параметрам (СРБ, прокальцитонин, АДГ).

4. Применение антикоагулянтной терапии даже в лечебных дозах на этапе развития дыхательной недостаточности не позволяет профилактировать развитие тромботических событий.

5. Требуется поиск новых средств для профилактики развития эндотелиальной дисфункции и тромбовоспаления уже на ранних фазах течения острой инфекции, а значит, и тромботических событий при развитии тяжелого течения НКИ COVID-19.

## 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. Goswami J. et al. A review of pathophysiology, clinical features, and management options of COVID-19 associated coagulopathy // Shock (Augusta, Ga.). — 2021. — Vol. 55, № 6. — P. 700.
  2. Gu S. X. et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation // Nature Reviews Cardiology. — 2020. — P. 1–16.
  3. Klok F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thrombosis research. — 2020. — № 191. — P. 145–147.
  4. Demelo-Rodriguez P. et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels // Thrombosis research. — 2020. — № 192. — C. 23–26.
  5. Miesbach W., Makris M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation // Clinical and applied thrombosis/hemostasis. — 2020. — № 26. — P. 1076029620938149.
  6. Klok F. A. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis // Thrombosis research. — 2020. — № 191. — P. 148–150.
  7. REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19 // New England Journal of Medicine. — 2021. — Vol. 385, № 9. — P. 777–789.
  8. Xiong X., Chi J., Gao Q. Prevalence and risk factors of thrombotic events on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Thrombosis journal. — 2021. — Vol. 19, № 1. — P. 1–9.
  9. Bonaventura A. et al. Endothelial dysfunction and immuno-thrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // Nature Reviews Immunology. — 2021. — Vol. 21, № 5. — P. 319–329.
- ## REFERENCES
1. Goswami J. et al. A review of pathophysiology, clinical features, and management options of COVID-19 associated coagulopathy // Shock (Augusta, Ga.). 2021;55(6):700.
  2. Gu S. X. et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation // Nature Reviews Cardiology. 2020:1–16.
  3. Klok F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thrombosis research. 2020;(191):145–147.
  4. Demelo-Rodriguez P. et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels // Thrombosis research. 2020; (192):23–26.
  5. Miesbach W., Makris M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation // Clinical and applied thrombosis/hemostasis. 2020; (26):1076029620938149.
  6. Klok F. A. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis // Thrombosis research. 2020: (191):148–150.
  7. REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19 // New England Journal of Medicine. 2021;385(9):777–789.
  8. Xiong X., Chi J., Gao Q. Prevalence and risk factors of thrombotic events on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Thrombosis journal. 2021;19(1):1–9.
  9. Bonaventura A. et al. Endothelial dysfunction and immuno-thrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // Nature Reviews Immunology. 2021;21(5):319–329.

## Информация об авторах

**Лебедева Александра Александровна**, зам. главного врача клиник по клинико-экспертной работе, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7419-7227; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, зам. главного врача клиник по терапии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4544-2967; **Ковалчук Юрий Павлович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, зам. главного врача клиник по лабораторной диагностике, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4287-629X; **Кадинская Маргарита Ивановна**, зав. лабораторией клинической гемостазиологии, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9623-778X; **Гинзбург Александр Маркович**, зав. лабораторией – врач клинической лабораторной диагностики, Лаборатория преаналитической модификации биоматериала отделения лабораторной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9623-778X; **Власов Тимур Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 000-0002-6951-7599.

## Information about authors

**Lebedeva Aleksandra A.**, Deputy Chief Physician of Clinics for Clinical and Expert Work, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7419-7227; **Kulikov Aleksandr N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Deputy Chief Physician of Clinics for Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4544-2967; **Kovalchuk Iurii. P.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with the Course of Molecular Medicine, Deputy Chief Physician of Laboratory Diagnostics Clinics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4287-629X; **Kadinskaya Margarita I.**, Head of the Laboratory of Clinical Hemostasiology, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9623-778X; **Ginzburg Aleksandr M.**, Head of the Laboratory - Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Preanalytical Modification of Biomaterial of Laboratory Diagnostics Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9623-778X; **Vlasov Timur D.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology with the Course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 000-0002-6951-7599.



© ① СС А. Г. Манихас, Д. С. Пасекова, Э. Э. Топузов, 2021  
УДК 618.19-006.6-08 : 615.357] : 616-092.11-053.9  
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-48-55

**А. Г. Манихас<sup>1</sup>, Д. С. Пасекова<sup>1, 2\*</sup>, Э. Э. Топузов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

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

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПЕРВИЧНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Поступила в редакцию 08.06.2021 г.; принята к печати 25.02.2022 г.

### Резюме

**Введение.** Пациентки пожилого и старческого возраста представляют собой особую категорию, для которых зачастую не подходит стандартное лечение рака молочной железы (РМЖ) ввиду наличия серьезной сопутствующей патологии, а также личных предпочтений и опасений относительно вариантов лечения. Для ряда таких пациенток с гормонозависимым РМЖ возможным вариантом лечения может быть первичная гормонотерапия (ПГТ).

**Цель** – оценка качества жизни пациенток при различных видах лечения – ПГТ и стандартном комплексном лечении, а также определение причин выбора консервативного метода лечения.

**Методы и материалы.** В исследование включены пациентки 65 – 89 лет с гормонозависимым РМЖ I – II стадии, часть из которых получают только гормонотерапию (ГТ) (n = 20), а другим назначена адъювантная ГТ после хирургического лечения (n = 20). Качество жизни оценивали путем анализа опросников EORTC QLQ C-30 и QLQ-BR23, заполненных пациентками на разных этапах лечения. Для выявления причин выбора консервативной тактики проводили анализ данных амбулаторных карт пациентов.

**Результаты.** В 65 % случаев назначение консервативного лечения было обусловлено наличием серьезной сопутствующей патологии, а проведение хирургического вмешательства на молочной железе ассоциировалось с ухудшением качества жизни в послеоперационном периоде.

**Заключение.** ПГТ является возможным вариантом лечения гормонозависимого РМЖ у пожилых пациенток, так как не только имеет сопоставимые показатели общей выживаемости в сравнении со стандартным комплексным лечением (операция + адъювантная ГТ), но и не ухудшает качество жизни.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, качество жизни, первичная гормонотерапия, пожилые пациентки

**Для цитирования:** Манихас А. Г., Пасекова Д. С., Топузов Э. Э. Качество жизни пациенток пожилого и старческого возраста с гормонозависимым раком молочной железы при использовании первичной гормонотерапии. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(4):48 – 55. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-48-55.

\*Автор для связи: Дарья Сергеевна Пасекова, СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56. E-mail: dariapasekova@mail.ru.

**Alexey G. Manikhas<sup>1</sup>, Daria S. Pasekova<sup>1, 2\*</sup>, Eldar E. Topuzov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## QUALITY OF LIFE OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH HORMONE RECEPTOR POSITIVE BREAST CANCER USING PRIMARY ENDOCRINE THERAPY

Received 08.06.2021; accepted 25.02.2022

### Summary

**Introduction.** Elderly and senile patients are a special category of patients and standard methods in breast cancer treatment are not suitable due to the frequent presence of serious comorbidities and personal preferences and concerns about

treatment options. An available treatment option for these patients with hormone-receptor positive breast cancer may be the primary endocrine therapy (PET).

The **objective** was to assess the quality of life of patients treated by PET or surgical treatment with adjuvant endocrine therapy (ET) and identifying the reasons of choosing a conservative treatment strategy.

**Methods and materials.** Our study included 65–89-year-old patients with hormone-receptor positive breast cancer with stages I–II, some of whom received only endocrine therapy (ET) (n=20), and others are prescribed adjuvant ET after surgical treatment (n=20). Quality of life was assessed by analyzing the EORTC QLQ C-30 and QLQ-BR23 questionnaires filled in by patients at different stages of treatment. An analysis of outpatient records was carried out to identify the reasons for choosing a conservative treatment strategy.

**Results.** The choice of conservative treatment strategy was justified by the presence of a serious concomitant pathology in 65 % of cases. Performing breast surgery was associated with a decline in the quality of life in the postoperative period.

**Conclusions.** PET is an alternative treatment option for some of the elderly patients with hormone-receptor positive breast cancer, since it has similar results in overall survival compared to standard complex treatment (surgery + adjuvant ET), but also does not make the quality of life worst during treatment.

**Keywords:** breast cancer, quality of life, primary endocrine therapy, elderly patients

**For citation:** Manikhas A. G., Pasekova D. S., Topuzov E. E. Quality of life of elderly and senile patients with hormone receptor positive breast cancer using primary endocrine therapy. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):48–55. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-48-55.

**Corresponding author:** Daria S. Pasekova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dariapasekova@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией среди женского населения в России, составляя 18,5 % от всех злокачественных заболеваний. Так, в 2020 г. были поставлены на учет 58 804 пациентки с впервые установленным диагнозом рака молочной железы, из которых 2585 человек было выявлено в Санкт-Петербурге. Таким образом, распространенность данной патологии составляет 500,5 человека на 100 000 населения. При этом удельный вес ранних стадий РМЖ (I–II стадии) составил 71,6 %, по данным 2020 г. [1].

Значительная часть впервые выявленных случаев рака молочной железы (от 40 до 50 %) приходится на возрастную группу пациенток старше 65 лет [2–4]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, возраст от 60 до 74 лет принято считать пожилым, а возраст от 75 до 90 лет относится к старческому. В последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению ожидаемой продолжительности жизни населения в развитых странах, что, в свою очередь, может привести к увеличению доли пожилых пациенток с диагнозом «Рак молочной железы» [2, 5]. Вместе с этим пожилой и старческий возраст пациенток нередко ассоциирован с наличием выраженной сопутствующей патологии. Так, по данным литературы [6], более чем у 60 % женщин старше 70 лет в анамнезе имеется, как минимум, одно серьезное сопутствующее заболевание (ишемическая болезнь сердца или инфаркт миокарда у 25,7 %, застойная сердечная недостаточность – у 25,0 %, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – у 16,2 % и ревматологическая патология – у 65,8 % больных). В свою очередь, наличие большого числа сопутствующих заболеваний может привести к значительному снижению общего функционального статуса пациента (ECOG, индекс Карновского) и когнитивных функций [7].

Наибольшей ценностью для достижения локального контроля над опухолевым процессом обладает хирургическое лечение, однако для женщин с серьезной сопутствующей патологией вопрос о целесообразности хирургических вмешательств в некоторых случаях может быть поставлен под сомнение. К тому же, если рассматривать биологические особенности опухолей молочной железы, то следует отметить, что доля больных с благоприятными по характеру течения и прогнозу заболевания люминальными опухолями растет по мере увеличения возраста [3, 5, 8].

Согласно клиническим рекомендациям, лечение гормонопозитивного Her2ней-негативного рака молочной железы складывается либо из проведения операции с последующей адъювантной гормонотерапией (ГТ) (при I–II стадиях и в большинстве случаев при cT3N1M0), либо начинается с назначения неoadъювантной ГТ или химиотерапии с последующим хирургическим лечением и адъювантной ГТ (IIIА, IIIВ, IIIС стадии). При наличии показаний (таких как проведение органосохраняющих операций, поражение регионарных лимфузлов, исходное вовлечение кожи в опухолевый процесс, врастание опухоли в мышцу, положительные края резекции) лечение может дополняться проведением лучевой терапии и химиотерапии.

Однако для ряда пациенток, у которых определяется выраженная сопутствующая патология или «страх» перед проведением операции, в качестве основной опции лечения гормонозависимого рака молочной железы можно рассматривать первичную гормонотерапию (ПГТ). ПГТ – термин, используемый в зарубежной научной литературе и подразумевающий под собой использование гормонотерапии в качестве самостоятельного консервативного метода лечения рака молочной железы.

В качестве первичной гормонотерапии могут быть использованы Тамоксифен или препараты из группы ингибиторов ароматазы (Анастразол,

Летрозол, Эксеместан). В литературе представлены данные семи рандомизированных исследований, в которых приведен сравнительный анализ использования Тамоксифена в качестве ПГТ и хирургического лечения +/– адъювантной ГТ Тамоксифеном при лечении гормонозависимого операбельного рака молочной железы у пожилых пациенток. Практически все исследования не продемонстрировали разницы ни в общей выживаемости, ни в выживаемости, связанной с раком молочной железы, несмотря на более плохой локальный контроль над заболеванием при использовании ПГТ. При этом сроки наблюдений за пациентами составляли от 5 до 20 лет [9]. По использованию ингибиторов ароматазы в качестве самостоятельного консервативного вида лечения имеются данные только небольших нерандомизированных исследований. Также необходимо отметить, что нами было проведено собственное исследование, по результатам которого не было получено различий в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациенток старше 65 лет, получавших ПГТ либо хирургическое лечение с адъювантной ГТ, однако на момент публикации результатов срок наблюдения за большими составил всего 3 года [10].

При выборе стратегии лечения пожилых пациенток немаловажным моментом является не только контроль над заболеванием, но и качество жизни [11]. Согласно данным ряда исследований [12–14], сами пожилые пациенты часто ставят его в приоритет над продолжительностью жизни. Первичная гормонотерапия, в отличие от многих других видов лечения, обладает небольшим спектром побочных эффектов, проста и удобна в использовании, а следовательно, оказывает минимальное влияние на качество жизни [9].

В клинической практике зачастую при определении тактики лечения существенный вклад вносит мнение самого пациента. Часть крупного мультицентрового британского когортного исследования «Bridging the Age Gap in Breast Cancer» как раз была посвящена выяснению позиции клиницистов и пациентов в отношении определения тактики лечения (выбор между ПГТ и операцией). Исследование строилось на анализе данных опросников, проведении собеседований с пациентами и медицинским персоналом. По результатам стили принятия решения были разделены на три категории: стиль, ориентированный на пациента, ориентированный на врача и совместное решение. Примечательно, что выбор опции лечения в виде ПГТ чаще был ассоциирован именно с мнением пациента ( $p = 0,002$ ). Также выбор в пользу ПГТ чаще наблюдался по мере увеличения возраста пациента ( $p < 0,001$ ). При проведении собеседования больные часто высказывали свои убеждения относительно того, что они являются слишком старыми для хирургического лечения и что качество жизни для

них стоит в приоритете над ее продолжительностью. По результатам опроса медицинских работников, наиболее важными факторами для определения того, подходит ли пожилая пациентка для операции или нет, стали наличие сопутствующих заболеваний и ожидаемая продолжительность жизни, при этом возраст не был решающим фактором для большинства клиницистов. В 26,6 % случаев они согласились, что ПГТ может быть предложена любой пожилой пациентке с гормонопозитивным раком молочной железы, поскольку доказанного преимущества в выживаемости при проведении хирургического лечения нет [12].

Fernando A. Angarita et al. [13] опубликовали метаанализ, в котором оценивали факторы, влияющие на принятие пожилыми пациентами решений по поводу лечения рака молочной железы. В перечень факторов, повлиявших на выбор пациенток, вошли такие, как возможность оставить более радикальные опции лечения «на потом» в качестве дополнительной возможности в случае неудачи консервативного метода; простота режима лечения и его минимальное влияние на жизнь; наличие сопутствующих заболеваний, которые могут повысить риск побочных эффектов от лечения или могут полностью препятствовать лечению или возвращению к исходному состоянию; влияние на качество жизни; страх операции и (или) анестезии; отсутствие выгода по продолжительности жизни при проведении операции; чувство самоконтроля при использовании ПГТ (пальпаторное определение увеличения размеров опухоли или ее стабильность на фоне лечения).

Международное сообщество гериатрической онкологии (SIOG) рекомендует ориентироваться на такие показатели при лечении пожилых больных, как функциональный статус, когнитивная функция и качество жизни. Они расцениваются как сопоставимые или даже более значимые, чем выживаемость и частота развития рецидивов, с точки зрения баланса преимуществ и рисков от лечения. Процесс принятия решения по выбору метода лечения рекомендуется дополнить подробным обсуждением с пациентом всех преимуществ и недостатков, которые могут повлиять на исход заболевания и ожидания пациента [6].

Кроме того, имеется несколько исследований, которые показали позитивную связь между качеством жизни и прогнозом заболевания у пациентов с различными видами злокачественных заболеваний. В работе японских исследователей была проверена эта гипотеза на пожилых пациентках (старше 65 лет) с первичным раком молочной железы, выбравших ПГТ в качестве метода лечения. Авторы ретроспективно оценили качество жизни пациенток в день, когда было принято решение лечиться с помощью гормонотерапии, и спустя 3 месяца от начала лечения. По результатам, качество жизни изначально никак не сказалось на

Таблица 1

## Характеристики пациенток

Table 1

## Characteristics of patients

Характеристика	Группа исследования (ПГТ), n=20	Контрольная группа (операция + ГТ), n=20
Возраст пациенток, лет	65–89 (79)	66–84 (72)
Стадия заболевания, n (%):		
I	12 (60)	10 (50)
IIA	7 (35)	9 (45)
IIIB	1 (5)	1 (5)
Вид ГТ, n (%):		
Тамоксифен	7 (35)	7 (35)
ингибиторы ароматазы	13 (65)	13 (65)
Объем операции, n (%):		
РМЭ	—	2 (10)
МЭ+БСЛУ	—	12 (60)
РСР	—	2 (10)
СР+БСЛУ	—	4 (20)

далнейшем прогнозе, в то время как улучшенное качество жизни через 3 месяца от начала лечения коррелировало с увеличением показателей выживаемости без прогрессирования. Этот результат, по-видимому, отражает связь между улучшенным качеством жизни и более высокой частотой объективного ответа [15].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что качество жизни является значимым, а иногда даже определяющим фактором в лечении пациенток пожилого и старческого возраста.

**Целью** исследования являлся сравнительный анализ качества жизни пожилых пациенток с операбельным гормонозависимым раком молочной железы в зависимости от вида проводимого лечения (операция + адьювантная ГТ или ПГТ) и определение причин выбора консервативной тактики.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование является проспективным, нерандомизированным. Были включены 40 пациенток пожилого и старческого возраста с гормонозависимым Her2neu-негативным раком молочной железы I–II стадии в период с апреля по декабрь 2020 г., которые получают лечение в Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург). В зависимости от вида проводимого лечения пациентки были разделены на две группы. В I группу (n=20) вошли пациентки, получающие первичную гормонотерапию, пациенткам II группы (n=20) выполнялось хирургическое лечение с последующим назначением адьювантной ГТ. Характеристика пациенток приведена в табл. 1.

Возраст пациенток, получающих консервативное лечение (первичную гормонотерапию), составил от 65 до 89 лет (медиана – 79 лет), а тех, кому была выполнена операция, – от 66 до 84 лет (медиана – 72 года). Доля пациенток старческого возраста была выше в группе с консервативным лечением (80 против 45 %).

В обеих группах 35 % пациенток в качестве гормонотерапии принимают Тамоксифен (табл. 20 мг *per os*), остальные 65 % – препараты из группы ингибиторов ароматазы (Летрозол – табл. 2,5 мг *per os*, Анастrozол – табл. 1 мг *per os*, Эксеместан – табл. 25 мг *per os*). Преимущественным объемом хирургического лечения была мастэктомия с биопсией сигнальных лимфоузлов (БСЛУ) (60 %), а число органосохраняющих операций составило только 30 %. Операции с проведением БСЛУ проводили в случае отсутствия клинических данных, указывающих на поражение регионарных лимфоузлов (N<sub>0</sub>), в то время как радикальную мастэктомию и радикальную секторальную резекцию проводили пациенткам с цитологически или гистологически подтвержденными измененными аксилярными лимфоузлами, либо же в случае наличия достоверных признаков специфического поражения лимфоузлов по данным ультразвукового исследования (УЗИ) (N<sub>1</sub>). Выбор объема хирургического вмешательства на самой молочной железе зависел от размеров опухолевого узла, его локализации и наличия противопоказаний к адьювантной лучевой терапии. Лучевая терапия в качестве дополнительного метода локального лечения назначалась пациенткам после проведения органосохраняющих операций, либо при наличии метастазов в аксилярных лимфоузлах по данным гистологического исследования операционного материала. Тем не менее, несмотря на вышеупомянутые показания к лучевой терапии, некоторым пациенткам в ее проведении было отказано по причине левостороннего расположения опухоли и наличия отягощающей кардиологической патологии, либо в связи с благоприятным прогнозом (стадия pT<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) и возрастом старше 70 лет.

Оценку качества жизни пациенток в обеих группах производили при помощи заполнения и анализа опросников QLQ-C30 и QLQ-BR23 в двух временных точках: на момент постановки диагноза

Таблица 2

## Показатели функциональных шкал QLQ-C30 v.3, баллы

Table 2

## Parameters of the functional scales QLQ-C30 v.3, points

Метод лечения	Физическое состояние		Эмоциональное состояние		Социальное состояние		p-value
	начало лечения*	через 6 месяцев	начало лечения	через 6 месяцев	начало лечения	через 6 месяцев	
ПГТ (n = 20)	(62,0±13,3)	(63,6±13,5)	(75,4±14,1)	(76,6±13,8)	(84,1±13,4)	(84,1±11,2)	>0,05
Операция + ГТ (n = 20)	(71,3±13,3)	(70,6±12,1)	(79,1±12,8)	(80,8±13,5)	(84,9±10,4)	(79,1±11,7)	

\* – различия между группами по уровню физического состояния ( $p = 0,039$ ).

Таблица 3

## Оценка боли по шкале QLQ-C30 v.3, баллы

Table 3

## Pain assessment on the QLQ-C30 v.3 scale, points

Метод лечения	На момент постановки диагноза	Спустя 6 месяцев от начала лечения	p-value
ПГТ (n = 20)	(7,5±13,4)	(5,0±9,2)	0,022
Операция + ГТ (n = 20)	(6,6±9,6)	(18,3±20,3)	>0,05

и спустя 3 месяца от начала лечения. Анализировали параметры из следующих шкал: функциональные шкалы (шкала физического функционирования, шкала эмоционального функционирования, социального функционирования), оценка боли, побочных эффектов проводимого лечения, симптомов со стороны молочной железы и руки.

Для выяснения причин выбора консервативной тактики лечения был проведен анализ амбулаторных карт пациенток (заключение маммологического консилиума, осмотр анестезиолога).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе амбулаторных карт было выявлено, что назначение консервативного лечения (первичная гормонотерапия) было обусловлено двумя основными причинами: отказ онкомаммологического консилиума в проведении хирургического лечения, либо выбор данного варианта лечения пациенткой. При врачебном отказе от проведения операции (65 % случаев) было зафиксировано наличие серьезной сопутствующей патологии (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе за последние 3 года, декомпенсированный сахарный диабет, выраженная сердечная недостаточность и постоянная форма мерцательной аритмии и др.), что было принято во внимание при осмотре анестезиологами. В 35 % случаев пациентки сами отказались от проведения операции, обосновывая это рядом причин: страхом проведения анестезии и пожилым возрастом (5 из 7), наличием маленькой и «относительно благоприятной» опухоли (2 из 7) и нежеланием «страдать от побочных эффектов операции» (3 из 7). Троє из 7 больных, отказавшихся от хирургического

лечения, высказали мнение, что в случае отсутствия положительного эффекта от проведения гормонотерапии смогут повторно рассмотреть вопрос о проведении операции, но, имея возможность на данном этапе получить консервативное лечение, конечно же, готовы выбрать более щадящий метод терапии, тем более что даже при проведении операции все равно будут вынуждены принимать гормонотерапию. Со всеми пациентками была проведена беседа об особенностях каждого из вариантов лечения, и они были информированы о последствиях использования только лишь гормонотерапии (возможный временный ее эффект с развитием роста опухоли и сменой лечения).

При оценке качества жизни по показателям функциональных шкал (табл. 2) между группами были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,039$ ) по шкале физического функционирования, которая оценивает физическую активность пациента. У больных, получающих ПГТ, этот показатель оказался исходно ниже, что может быть связано с более пожилым возрастом и большим числом сопутствующих заболеваний. Что же касается разницы в эмоциональном и социальном состоянии пациенток, то различия оказались незначительными и статистически не значимыми ( $p > 0,05$ ).

Анализируя различия в количестве баллов между моментом от постановки диагноза до полутора летнего периода от начала лечения, не было обнаружено статистически значимых различий между пациентами ни по одной из функциональных шкал, несмотря на то, что уровень социального состояния снизился с (84,9±10,4) до (79,1±11,7) балла у прооперированных пациенток ( $p = 0,1488$ ).

Интересные данные были получены при оценке боли до и после начала лечения. Так, у пациенток

Таблица 4

## Результаты заполнения опросника QLQ-BR23 v.3, баллы

Table 4

## Results of filling in the questionnaire AQLQ-BR23 v.3, points

Метод лечения	Побочные эффекты		p-value	Симптомы со стороны молочной железы		Симптомы со стороны руки		p-value
	начало лечения	через 6 месяцев		начало лечения	через 6 месяцев	начало лечения	через 6 месяцев	
ПГТ (n = 20)	(15,9±8,1)	(21,9±8,8)	0,008	(1,7±3,9)	(1,1±3,3)	(5,0±6,1)	(3,7±5,5)	>0,05
Операция + ГТ (n = 20)	(18,3±9,8)	(22,8±9,4)	0,024	(1,1±3,3)	(16,6±6,6)	(5,4±6,0)	(12,0±9,6)	<0,05

в группе с проведением хирургического лечения было выявлено усиление этого симптома, и изменения оказались статистически достоверными ( $p = 0,022$ ) (табл. 3).

Для оценки специфических симптомов со стороны молочной железы и руки на стороне поражения, а также для оценки эффектов противоопухолевой терапии использовали опросник QLQ-BR23.

При рассмотрении симптомов, связанных с опухолевым процессом или осложнениями от проведенного лечения (боль и отечность руки, трудности с движением рукой, гиперчувствительность на грудной стенке и молочной железе, отечность молочной железы), статистически значимые изменения в сторону ухудшения проявления этих симптомов возникли только у пациенток, которые перенесли операцию ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). Такой результат, наряду с усилением болей (согласно опроснику QLQ-C30 v.3), у пациенток этой группы является достаточно закономерным для раннего послеоперационного периода.

Согласно данным опросников, спустя 6 месяцев от начала лечения произошло статистически значимое увеличение выраженности побочных эффектов, как в группе пациенток с получением первичной гормонотерапии, так и среди пациенток с операцией и адьювантной ГТ ( $p = 0,008$  и  $0,024$  соответственно), что связано с самим фактом проведения лечения и не зависит от его вида. Наиболее частыми побочными эффектами от приема гормонотерапии были ощущения «приливов» жара, головные боли и боли в суставах.

При анализе характеристик пациенток, которые получали консервативное или стандартное комплексное лечение гормонозависимого рака молочной железы в Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург), было выявлено, что пациентки в группе первичной гормонотерапии были несколько старше (медиана возраста – 79 против 72 лет), а основной причиной для выбора консервативной тактики лечения стало наличие большого числа серьезных сопутствующих патологий (в основном кардиоваскулярной), хотя часть пациенток самостоятельно приняли решение об отказе от операции ввиду страхов от проведения хирургического лечения или нежелания

испытывать нежелательные явления после его проведения. При этом доля пациенток, участвовавших в принятии такого решения, оказалась достаточно большой (35 %), а причины, повлиявшие на выбор ПГТ, частично совпадали с факторами, описанными в вышеприведенных литературных источниках.

Согласно данным большинства литературных источников на тему использования ПГТ, а также данным собственного исследования, отсутствуют статистически значимые различия в показателях общей выживаемости между группами с комплексным и консервативным лечением. А значит, первичная гормонотерапия является доступной и достаточно эффективной опцией лечения гормонозависимого рака молочной железы, хоть и для достаточно ограниченного числа пациенток (в основном при наличии серьезной сопутствующей патологии, препятствующей проведению операции). Что немаловажно, этот метод лечения хорошо воспринимается пожилыми пациентками и несет за собой небольшое число нежелательных явлений, в отличие от хирургического лечения. Все это приводит к гораздо меньшему снижению качества жизни, а именно оно, по мнению многих специалистов, является наиболее важным и актуальным конечным результатом в лечении пожилых больных.

Результаты нашего исследования, целью которого была оценка качества жизни пациенток при различных видах лечения раннего гормонозависимого РМЖ, оказались сопоставимыми с данными литературы и не демонстрируют его ухудшения на фоне использования ПГТ по большинству оцениваемых шкал, по сравнению с результатами пациенток, перенесших хирургическое лечение. Что же касается выбора консервативной тактики лечения, то в большинстве случаев (65 %) такое решение принималось коллегиально при обсуждении пациентки на онкомаммологическом консилиуме. В остальных же случаях решение принималось самими больными после подробного обсуждения особенностей всех вариантов лечения с врачом.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность заведующему поликлиническим отделением СПбГБУЗ ГКОД Александру Эдуардовичу Алборову, а также врачам-онкологам поликлинического отделения.

## Acknowledgements

The authors are grateful to Alexander Eduardovich Alborov, the head of the outpatient department of the St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, and also to the oncologists of the polyclinic department.

## 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. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – 239 с.
2. Kiderlen M., Walsh P., Bastiaannet E. et al. Treatment Strategies and Survival of Older Breast Cancer Patients – An International Comparison between the Netherlands and Ireland // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. E0118074. Doi: 10.1371/journal.pone.0118074.
3. Panal M., Sanchez-Mendez J., Revello R. et al. Primary Hormonal Therapy for Elderly Breast Cancer Patients: Single Institution Experience // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 2015. – Vol. 80, № 1. – P.10–14. Doi: 10.1159/000368229.
4. Smith I., Fribbens C. Management of breast cancer in older and frail patients // Breast. – 2015. – Vol. 24. – P. S159–S162. Doi: 10.1016/j.breast.2015.07.037.
5. Primary Endocrine Therapy in Older Women with Breast Cancer / R. Pepping, J. Portielje, W. Water, N. de Glas // Current Geriatric Reports. – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. 239–246. Doi: 10.1007/s13670-017-0223-z.
6. Umit Ugurlu M., Gulluoglu B. Impact of older age on local treatment decisions // Breast. – 2019. – Vol. 48, № 1. – P. S57–S61. Doi: 10.1016/S0960-9776(19)31125-7.
7. Hilton J., Arnaout A., Clemons M. Primary endocrine therapy as an approach for patients with localized breast cancer deemed not to be surgical candidates // Current Opinion in Supportive and Palliative Care. – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 53–58. Doi: 10.1097/SPC.0000000000000026.
8. Chan S., Chan P., Seah M. et al. Limiting the use of primary endocrine therapy in elderly women with breast cancer // Annals of the Academy of Medicine of Singapore. – 2014. – Vol. 43, № 9. – P. 469–472.
9. Ward S., Richards P., Morgan J. et al. Omission of surgery in older women with early breast cancer has an adverse impact on breast cancer-specific survival // British Journal of Surgery. – 2018. – Vol. 105, № 11. – P. 1454–1463. Doi: 10.1002/bjs.10885.
10. Манихас А. Г., Пасекова Д. С. Консервативное лечение пожилых пациенток (старше 65 лет) с ранним гормонзависимым раком молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2021. – Vol. 17, № 2. – P. 32–39. Doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-32-38.
11. Syed B., Al-Khyatt W., Johnston S. et al. Long-term clinical outcome of oestrogen receptor-positive operable primary breast cancer in older women: a large series from a single centre // British Journal of Cancer. – 2011. – Vol. 104, № 9. – P. 1393–1400. Doi: 10.17650/10.1038/bjc.2011.105.
12. Morgan J., Burton M., Collins K. et al. The balance of clinician and patient input into treatment decision-making in older women with operable breast cancer // Psycho-Oncology. – 2015. – Vol. 24, № 12. – P. 1761–1766. Doi: 10.1002/pon.3853.
13. Patient-reported factors influencing the treatment decision making process of older women with non-metastatic breast cancer: a systematic review of qualitative evidence / F. Angarita, M. Elmi, Y. Zhang, N. Look Hong // Breast Cancer Research and Treatment. – 2018. – Vol. 171, № 3. – P. 545–564. Doi: 10.1007/s10549-018-4865-0.
14. Why are older women not having surgery for breast cancer? A qualitative study / A. Sowerbutts, A. Griffiths, C. Todd, K. Lavelle // Psycho-Oncology. – 2015. – Vol. 24, № 9. – P. 1036–1042. Doi: 10.1002/pon.3764.
15. Takada K., Kashiwagi S., Asano Y. et al. Prognostic Value of Quality of Life in Endocrine Therapy for Elderly Patients With Breast Cancer: A Retrospective Study // Anticancer Research. – 2019. – Vol. 39, № 6. – P. 2941–2950. Doi: 10.21873/anticanres.13424.

## REFERENCES

1. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Shahzadova A. O. The state of cancer care for the population of Russia in 2020. Moscow, MNIOI of P. A. Herzen – the branch of FSBI «National Medical Research Center of Radiology» of Ministry of Health of Russia. 2021:239. (In Russ.).
2. Kiderlen M., Walsh P., Bastiaannet E., Kelly M., Audisio R., Boelens P., Brown C., Dekkers O., de Craen A., van de Velde C., Liefers G. Treatment Strategies and Survival of Older Breast Cancer Patients – An International Comparison between the Netherlands and Ireland .. PLoS ONE. 2015;10(2):E0118074. Doi: 10.1371/journal.pone.0118074.
3. Panal M., Sanchez-Mendez J., Revello R., Abehsara D., de Santiago J., Zapardiel I. Primary Hormonal Therapy for Elderly Breast Cancer Patients: Single Institution Experience // Gynecologic and Obstetric Investigation. 2015;80(1):10–14. Doi: 10.1159/000368229.
4. Smith I., Fribbens C. Management of breast cancer in older and frail patients // Breast. 2015;(24):S159–S162. Doi: 10.1016/j.breast.2015.07.037.
5. Pepping R., Portielje J., Water W., de Glas N. Primary Endocrine Therapy in Older Women with Breast Cancer // Current Geriatric Reports. 2017;6(4):239–246. Doi: 10.1007/s13670-017-0223-z.
6. Umit Ugurlu M., Gulluoglu B. Impact of older age on local treatment decisions // Breast. 2019; 48(1):S57–S61. Doi: 10.1016/S0960-9776(19)31125-7.
7. Hilton J., Arnaout A., Clemons M. Primary endocrine therapy as an approach for patients with localized breast cancer deemed not to be surgical candidates // Current Opinion in Supportive and Palliative Care. 2014;8(1):53–58. Doi: 10.1097/SPC.0000000000000026.
8. Chan S., Chan P., Seah M., Chen J., Tan E. Limiting the use of primary endocrine therapy in elderly women with breast cancer // Annals of the Academy of Medicine of Singapore. 2014;43(9):469–472.
9. Ward S., Richards P., Morgan J., Holmes G., Broggio J., Collins K., Reed M., Wyld L. Omission of surgery in older

- women with early breast cancer has an adverse impact on breast cancer-specific survival // British Journal of Surgery. 2018;105(11):1454–1463. Doi: 10.1002/bjs.10885.
10. Manikhas A. G., Pasekova D. S. Conservative treatment of early hormone-dependent breast cancer in elderly patients (65 years and older) // Tumors of female reproductive system. 2021;17(2):32–39. (In Russ.). Doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-32-38.
11. Syed B., Al-Khyatt W., Johnston S., Wong D., Winterbottm L., Kennedy H., Green A., Morgan D., Ellis I., Cheung K. Long-term clinical outcome of oestrogen receptor-positive operable primary breast cancer in older women: a large series from a single centre // British Journal of Cancer. 2011;104(9):1393–1400. Doi: 10.17650/10.1038/bjc.2011.105.
12. Morgan J., Burton M., Collins K., Lifford K., Robinson T., Cheung K., Audisio R., Reed M., Wyld L. The balance of clinician and patient input into treatment decision-making in older women with operable breast cancer // Psycho-Oncology. 2015;24(12):1761–1766. Doi: 10.1002/pon.3853.
13. Angarita F., Elmi M., Zhang Y., Look Hong N. Patient-reported factors influencing the treatment decision making process of older women with non-metastatic breast cancer: a systematic review of qualitative evidence // Breast Cancer Research and Treatment. 2018;171(3): 545–564. Doi: 10.1007/s10549-018-4865-0.
14. Sowerbutts A., Griffiths A., Todd C., Lavelle K. Why are older women not having surgery for breast cancer? A qualitative study // Psycho-Oncology. 2015;24(9):1036–1042. Doi: 10.1002/pon.3764.
15. Takada K., Kashiwagi S., Asano Y., Goto W., Morisaki T., Takahashi K., Shibusaki M., Amano R., Takashima T., Tomita S., Hirakawa K., Ohira M. Prognostic Value of Quality of Life in Endocrine Therapy for Elderly Patients With Breast Cancer: A Retrospective Study // Anticancer Research. 2019;39(6):2941–2950. Doi: 10.21873/anticanres.13424.

### Информация об авторах

**Манихас Алексей Георгиевич**, доктор медицинских наук, доцент, зав. отделением хирургических методов лечения № 1, Городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9616-6635; **Пасекова Дарья Сергеевна**, аспирант кафедры онкологии ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач-онколог отделения хирургических методов лечения № 1, Городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1155-6808; **Топузов Эльдар Эскендерович**, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2105-2251.

### Information about authors

**Manikhas Alexey G.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Surgical Methods of Treatment № 1, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9616-6635; **Pasekova Daria S.**, Postgraduate Student of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Oncologist of the Department of Surgical Methods of Treatment № 1, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1155-6808; **Topuzov Eldar E.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2105-2251.



© © СС А. А. Потапчук, Ф. В. Терентьев, 2021  
УДК 616.15 : 612.119-089.843-036.838]-053.2 + 053.6  
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-56-62

А. А. Потапчук<sup>1\*</sup>, Ф. В. Терентьев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта» Министерства спорта Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Поступила в редакцию 15.12.2021 г.; принята к печати 25.02.2022 г.

### Резюме

**Введение.** Статья посвящена описанию методики физической реабилитации детей и подростков 12 – 17 лет после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и анализу эффективности данной методики по показателям физического, эмоционального состояния и оценки качества жизни.

**Целью** исследования было научное обоснование эффективности методики физической реабилитации подростков, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

**Методы и материалы.** В эксперименте приняли участие 40 подростков с онкопатологией, поступивших на лечение в Научно-исследовательский институт детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, из них 16 девочек и 24 мальчика, в возрасте от 12 до 17 лет: экспериментальная группа 1 (ЭГ1) – 20 человек и экспериментальная группа 2 (ЭГ2) – 20 человек. В ЭГ2 занятия проводили 3 раза в неделю совместно с инструктором-методистом по лечебной физкультуре, и подростки ЭГ2 занимались самостоятельно по специально разработанному методическому видеоматериалу с заполнением дневника самоконтроля.

**Результаты.** Применение разработанной методики физической реабилитации подростков способствует оптимизации физического состояния: показатели жизненного индекса улучшились на 5,5%; силового индекса – на 28,9%; уровня аэробной выносливости – на 18,3%; кистевой динамометрии правой руки – на 6,5%, кистевой динамометрии левой руки – на 5,2%; показатели жизненной емкости легких улучшились на 6,5%; время прохождения прямой увеличилось на 25,7%; улучшению психоэмоционального состояния – показатели тревожно-депрессивных состояний уменьшились на 22,3%; повышению качества жизни: физическое, эмоциональное, социальное функционирование улучшились на 7,4%; боль, болезненность, тошнота, беспокойство уменьшились, а остальные показатели улучшились на 9,3%.

**Заключение.** Таким образом, представленная методика физической реабилитации показала свою эффективность.

**Ключевые слова:** онкопатология, физическая реабилитация

**Для цитирования:** Потапчук А. А., Терентьев Ф. В. Физическая реабилитация детей и подростков с онкогематологической патологией после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(4):56 – 62. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-56-62.

\*Автор для связи: Алла Аскольдовна Потапчук, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [apotapchuk@mail.ru](mailto:apotapchuk@mail.ru).

Alla A. Potapchuk<sup>1\*</sup>, Fedor V. Terentyev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Lesgaft University, Saint Petersburg, Russia

## PHYSICAL REHABILITATION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ONCOHEMATOLOGICAL PATHOLOGY AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Received 15.12.2021; accepted 25.02.2022

### Summary

**Introduction.** This article is devoted to the description of the method of physical rehabilitation of children and adolescents of 12 – 17 years old after hematopoietic stem cell transplantation and the analysis of the effectiveness of this method on the indicators of physical, emotional state and quality of life assessment.

The **objective** of the study was to scientifically substantiate the effectiveness of the method of physical rehabilitation of adolescents who underwent hematopoietic stem cell transplantation.

**Methods and materials.** The experiment involved 40 adolescents with oncopathology who were admitted for treatment at R.M. Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, of which 16 girls and 24 boys aged 12 to 17 years: experimental group 1 (EG1) – 20 patients and experimental group 2 (EG2) – 20 patients. In EG2, classes were held 3 times a week together with an instructor-methodologist of exercise therapy and were taught independently according to a specially developed methodological and video material with filling in a self-control diary.

**Results.** The application of the developed method of physical rehabilitation of adolescents contributes to: optimizing the physical condition: indicators of the life index improved by 5.5%; power index by 28.9%; the level of aerobic endurance by 18.3%; carpal dynamometry of the right hand by 6.5%, carpal dynamometry of the left hand by 5.2%; indicators of vital capacity of the lungs improved by 6.5%; the time of passage of the straight line by 25.7%, the improvement of the psycho-emotional state – indicators of anxiety and depressive states decreased by 22.3%, the improvement of the quality of life: physical, emotional, social functioning improved by 7.4%; pain and soreness, fatigue and sleep, nausea, anxiety, nutrition, thinking, communication improved by 9.3%.

**Conclusion.** Thus, the presented method of physical rehabilitation has shown its effectiveness.

**Keywords:** oncopathology, physical rehabilitation

**For citation:** Potapchuk A. A., Terentyev F. V. Physical rehabilitation of children and adolescents with oncohematological pathology after hematopoietic stem cell transplantation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):56–62. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-56-62.

\* **Corresponding author:** Alla A. Potapchuk, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: apotapchuk@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Среди заболеваний, приводящих детей к инвалидности, особое место занимают онкологические заболевания. По данным литературы [1], в нашей стране ежегодно выявляют не менее 3000 новых случаев онкологических заболеваний у детей различного возраста.

В структуре онкологической заболеваемости детей и подростков ведущее место занимают лейкозы, которые составляют 32–40 % от всех злокачественных опухолей. Разработка новых средств полихимиотерапии позволила значительно увеличить выживаемость, однако одновременно с этим наблюдается увеличение числа осложнений со стороны различных органов и систем. В настоящее время 5-летняя безрецидивная выживаемость детей и подростков с онкогематологической патологией варьирует от 30 до 92 % [2]. При этом наблюдается рост таких осложнений, как реакция «трансплантат против хозяина», снижение иммунитета, эндокринные, когнитивные и прочие нарушения.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – один из современных эффективных способов борьбы с онкогематологической патологией. Важным и малоизученным остается вопрос возможности включения физической реабилитации в процесс лечения детей и подростков с данной патологией. Двигательная активность при этом выступает в качестве эффективного инструмента развития, профилактики, коррекции и восстановления после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [3].

Ранее физическая реабилитация при лечении онкогематологических больных была противопоказана. В свою очередь, отсутствие физической реабилитации, наряду с длительным применением химиотерапии и ТГСК, приводило к ухудшению физического, эмоционального состояния и качества жизни пациентов.

В настоящее время средства физической и социальной реабилитации применяются в лечебно-профилактических учреждениях онкогематологического профиля как в нашей стране, так и во всем мире.

**Цель** исследования – научно обосновать эффективность методики физической реабилитации, направленной на физическое развитие, восстановление функционального состояния, профилактику осложнений, повышение качества жизни подростков, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Экспериментальное исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой с 2017 по 2020 г. В педагогическом эксперименте приняли участие 40 подростков с онкопатологией, поступивших на лечение в клинику, из них 16 девочек и 24 мальчика, в возрасте от 12 до 17 лет. Исследуемый контингент был разделен на две группы: экспериментальная группа 1 (ЭГ1) – 20 человек – и экспериментальная группа 2 (ЭГ2) – 20 человек. В ЭГ1 проводили занятия лечебной физической культурой по традиционной методике. В ЭГ2 занятия проводили по разработанной нами методике физической реабилитации, которая реализовывалась на трех этапах: до трансплантации, в раннем посттрансплантационном (свыше 30–40 дней) и позднем посттрансплантационном периодах (свыше 100 дней). В рамках предлагаемой методики занятия проводили 3 раза в неделю совместно с инструктором-методистом по лечебной физкультуре (ЛФК), кроме того, участникам исследования ЭГ2 рекомендовалось заниматься самостоятельно по специально разработанному методическому и видеоматериалу с заполнением дневника самоконтроля.

Таблица 1

## Краткая характеристика разработанных комплексов в ЭГ2

Table 1

## Brief description of the developed complexes in EG2

Комплекс	Двигательный режим	Дозировка, мин	Исходные положения	Амплитуда движений	Темп выполнения	Соотношение общеразвивающих упражнений к специальным
№ 1	Свободный. Палатный	10–15	Лежа. Сидя. Стоя	Средняя	Медленный. Средний. Быстрый	1:3
№ 2	Постельный. Полупостельный. Палатный	10–15	Лежа. Сидя	Малая	Медленный	1:5
№ 3	Свободный. Тренирующий	20–30	Сидя. Стоя	От средней к большой	Средний. Быстрый	1:2
№ 4	Свободный. Палатный	10–15	Сидя. Стоя	От средней к большой	Медленный. Средний. Быстрый	1:3
№ 5	Постельный. Полупостельный. Палатный	10–15	Сидя. Стоя	Малая	Медленный	1:4
№ 6	Свободный. Тренирующий	20–30	Лежа. Сидя. Стоя	От средней к большой	Средний. Быстрый	1:1
№ 7	Свободный. Палатный	10–15	Сидя. Стоя	От средней к большой	Средний. Быстрый	1:2
№ 8	Постельный. Полупостельный. Палатный	10–15	Лежа. Сидя	От малой к средней	Медленный. Средний	1:3
№ 9	Свободный. Тренирующий	20–30	Сидя. Стоя	Большая	Средний. Быстрый	1:1

Методы исследования включали в себя анализ и обобщение данных научно-методической литературы по рассматриваемой проблеме, анализ выписок из медицинских карт. Для оценки физического состояния подростков с онкогемопатологией после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток была использована автоматизированная система тестирования «КоСМоС 5.67Т» (разработана НИИФК, Д. Н. Гаврилов, А. В. Малинин, 1988–2019 гг.), которая учитывает антропометрические данные тестируемых, их функциональное состояние, физическое развитие и двигательную подготовленность. Автоматизированная система тестирования предназначена для проведения массовых обследований детей и позволяет определить показатели жизненной емкости легких, уровень аэробной выносливости, жизненный индекс, силовой индекс и дает оценку физического здоровья в условных единицах. Также было проведено психологическое тестирование, включающее в себя оценку эмоционального состояния по В. Зунгу и оценку качества жизни по опроснику PedsQL 1.0. Generic Core Scales (Stem Cell Transplant Module).

Методика физической реабилитации была направлена на физическое развитие, восстановление функционального состояния, профилактику осложнений, повышение качества жизни подростков, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Организационно-методическими особенностями физической реабилитации подростков с онкогемопатологическими заболеваниями являлись соблюдение режима пребывания в лечебном учреждении; учет формы проведения занятий физическими упражнениями; степень приживаемости трансплантата; обучение и подготовка к последующему этапу реабилитационных мероприятий, качественному самостоятельному выполнению комплексов физических упражнений; профилактика осложнений, связанных с низким уровнем двигательной активности.

Разработанная методика физической реабилитации состояла из следующих компонентов:

- 1) физические упражнения – общеукрепляющие, в которых применяли элементы растяжения и статического напряжения, дыхательные и корригирующие упражнения;
- 2) подвижные игры, направленные на развитие мелкой моторики, дыхательной функции, восстановление двигательных навыков после длительного нахождения в условиях постельного режима, игры на развитие физических способностей, игры, направленные на коррекцию и развитие сенсорно-перцептивной, психомоторной, эмоционально-волевой сфер, произвольного внимания и памяти, коммуникативных навыков;
- 3) упражнения и подвижные игры с элементами адаптивной физической культуры;
- 4) самостоятельные занятия с применением методического видеоматериала.

Таблица 2

Физическое состояние подростков с онкогематологическими заболеваниями после ТГСК, условные единицы ( $M \pm m$ )

Table 2

Physical condition of adolescents with oncohematological diseases after HSCT, conventional units ( $M \pm m$ )

Показатель	I этап		II этап		III этап		P1-3 этап (ЭГ1)	P1-3 этап (ЭГ2)
	ЭГ1 (n=20)	ЭГ2 (n=20)	ЭГ1 (n=20)	ЭГ2 (n=20)	ЭГ1 (n=20)	ЭГ2 (n=20)		
Жизненный индекс	(54±3)	(54±3)	(38±3)	(42±3)	(51,4±2,9)	(57±4)	p<0,05	p<0,05
Силовой индекс	(21,4±1,1)	(21,4±1,3)	(13,5±1,1)	(15,8±1,1)	(19,5±1,0)	(30,1±1)	p>0,5	p<0,05
Физическое здоровье	(15,0±0,9) – средний уровень	(15,2±1,3) – средний уровень	(9,0±0,8) – низкий уровень	(10,3±0,9) – уровень ниже среднего	(12,9±1) – уровень ниже среднего	(18,8±1,4) – средний уровень	p<0,05	p<0,05
Уровень аэробной выносливости	(12,3±0,7) – средний уровень	(12,6±0,5) – средний уровень	(15,9±1,2) – низкий уровень	(15,4±0,9) – низкий уровень	(12,6±0,8) – средний уровень	(10,3±1,4) – средний уровень	p>0,5	p<0,05

Примечание: здесь и далее M – среднее арифметическое; m – ошибка среднего арифметического; n – число исследуемых.

Методика физической реабилитации состояла из девяти комплексов упражнений, которые применялись в зависимости от этапа реабилитации и возраста подростков. Комплексы физических упражнений, входящих в методику физической реабилитации, включали в себя базовую и вариативную части. В базовую часть были включены упражнения, обязательные для выполнения, в вариативную – упражнения и игры, которые можно было выбирать из определенного перечня с целью решения поставленных задач в данный период реабилитации и в зависимости от возраста.

Разработанные комплексы, входящие в методику занятий ЭГ2, включали в себя двигательные режимы, дозировку, исходные положения, амплитуду движений и темп выполнения, соотношение общеразвивающих упражнений со специальными (дыхательные, корригирующие, упражнения с элементами адаптивной физической культуры). Краткая характеристика разработанных комплексов приведена в табл. 1.

В ходе эксперимента для ранжирования повторных измерений для каждого объекта выборки использовали хи-квадрат Фридмана. Достоверность различий показателей в экспериментальных группах на начальном и финальном этапах исследования оценивали по критерию Манна – Уитни. Значимыми считались различия при  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели жизненного индекса, силового индекса и физического здоровья, уровень аэробной выносливости оценивали в условных единицах. Они явились, на наш взгляд, наиболее важными для оценки физического состояния детей в процессе исследования (табл. 2).

Анализ показателей физического состояния подростков, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, позволил установить статистически значимые различия ( $p<0,05$ ). Показатели по всем исследуемым шкалам снижались на II этапе, что было обусловлено перенесенной операцией ТГСК. На III этапе они приближались к исходному уровню, при этом показатели ЭГ2 были выше, чем показатели ЭГ1, по всем исследуемым шкалам.

В ЭГ1 и ЭГ2 исходно наблюдался одинаковый уровень функционирования респираторной системы: ЭГ1 –  $(2400 \pm 234,5)$  мл, ЭГ2 –  $(2420 \pm 240,2)$  мл. На II этапе исследования показатели различались: в ЭГ1 –  $(1540 \pm 165,2)$  мл, в ЭГ2 –  $(1750 \pm 170,4)$  мл. На III этапе показатели распределились следующим образом: в ЭГ1 – приблизились к исходным  $(2330 \pm 254,5)$  мл, в ЭГ2 – к показателям возрастной нормы –  $(2980 \pm 278,9)$  мл. Эффективность влияния разработанной методики на функционирование респираторной системы подростков объясняется включением дыхательных упражнений в каждый этап реабилитации.

Для оценки эффективности влияния разработанной методики физической реабилитации на эмоциональный статус подростков, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, применяли методику дифференциальной диагностики депрессивных состояний В. Зунга (адаптация Т. И. Балашовой). Опросник разработан для дифференциальной диагностики депрессивных состояний и состояний, близких к депрессии (измерение степени выраженности сниженного настроения – субдепрессии).

Опросник заполнялся участниками эксперимента в спокойной обстановке. Результаты интерпретировались следующим образом: общая сумма баллов менее 50 баллов расценивалась как

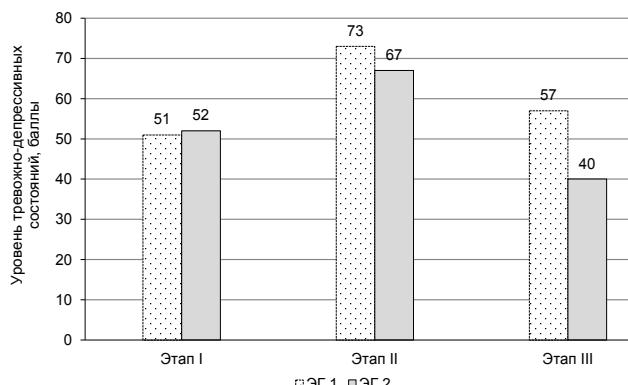


Рис. 1. Оценка тревожно-депрессивных состояний в ЭГ1 и ЭГ2

Fig. 1. Assessment of anxiety-depressive states in EG1 and EG2

отсутствие депрессии, 50–59 баллов – легкая депрессия, 60–69 баллов – умеренная депрессия, 70 и более баллов – выраженная депрессия.

В экспериментальных группах в начале исследования наблюдался одинаковый уровень тревожно-депрессивных состояний, который можно оценить как легкую депрессию: ЭГ1 –  $(51 \pm 2,5)$ , ЭГ2 –  $(52 \pm 3,1)$ . На II этапе исследования показатели различаются: в ЭГ1 выявлена выраженная депрессия –  $(73,4 \pm 2,8)$ , в ЭГ2 – умеренная депрессия –  $(67,5 \pm 3,5)$ . На III этапе показатели распределились следующим образом: в ЭГ1 показатели вернулись к исходным  $(57 \pm 2,3)$  – легкая депрессия, в ЭГ2 показатели  $(40,4 \pm 2,3)$  свидетельствуют об отсутствии депрессии.

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о положительном влиянии разработанной методики физической реабилитации на эмоциональную сферу подростков с онкологией, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (рис. 1).

Для оценки эффективности разработанной методики применялась оценка качества жизни с помощью опросника PedsQL Stem Cell Transplant Module Version 1.0.

В начале исследования определяли характер распределения показателей с помощью вычисления критерия Шапиро – Уилка. Вследствие того, что большинство показателей не имели нормального распределения, при проведении анализа использовали методы непараметрической статистики. Анализ параметров качества жизни детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, в ЭГ1 и ЭГ2 показал статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по всем шкалам опросника. Оценивали показатели по блокам: физическое функционирование, эмоциональное функционирование, социальное функционирование, боль и болезненность, усталость и сон, тошнота, беспокойство, питание, мышление, общение. Данные PedsQL Stem Cell Transplant Module приведены в табл. 3.

Оценка показателей качества жизни подростков, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, позволила установить статистически значимое улучшение качества жизни по всем шкалам в ЭГ2 по сравнению с ЭГ1. Показатели закономерно снижались на II этапе реабилитации, после перенесенной трансплантации стволовых клеток, и повышались на III этапе реабилитации, при этом наблюдалось улучшение большинства показателей качества жизни в ЭГ2 по сравнению с ЭГ1. Так, физическое функционирование на III этапе в ЭГ2 относительно исходного уровня улучшилось на 14 %, в ЭГ1 не изменилось, эмоциональное функционирование в ЭГ2 улучшилось на 11 %, в ЭГ1 снизилось на 13 %, уровень общения в ЭГ2 увеличился на 33 %, в ЭГ1 – на 13 %.

Данное распределение показателей является следствием положительного влияния методики физической реабилитации на двигательную, эмоциональную и социальную сферу подростков.

Из результатов, приведенных на рис. 2, видно, что в обеих группах был одинаковым исходный уровень качества жизни. На II этапе исследования отмечалось снижение показателей по сумме перечисленных шкал в обеих группах вследствие перенесенной операции, при этом качество жизни в ЭГ2 снизилось меньше, чем в ЭГ1. Стоит отметить, что показатели качества жизни пациентов на III этапе в ЭГ2 улучшились по сравнению с исходными данными.

На физическое функционирование значительное влияние оказал процесс воспитания положительного отношения к занятиям двигательной активностью. Также на качество жизни повлияло развитие физических способностей за счет выполнения комплексов физических упражнений, упражнений с элементами адаптивной физической культуры, подвижных игр и регулярного выполнения самостоятельных занятий.

Социальное функционирование повышалось вместе с физическим и эмоциональным; так, вследствие положительного эмоционального фона и достаточной двигательной мобильности, подростки стали социально активнее, что проявлялось в повседневной и коммуникативной деятельности со сверстниками.

Аналогичная тенденция отмечалась и при изучении других шкал: боль и болезненность, усталость и сон, тошнота, беспокойство, питание, мышление, общение, что доказывает общее оздоровительное влияние разработанной методики на состояние подростков с онкологией (рис. 3).

Обобщая полученные данные, можно утверждать, что после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток все показатели качества жизни в экспериментальных группах были снижены, однако в процессе реабилитации с применением предложенной методики в ЭГ2, по сравнению с ЭГ1, отмечалась не только нормализация показа-

Таблица 3

Динамика показателей качества жизни по опроснику Peds QL Stem Cell Transplant Module, баллы (M±m)

Table 3

Dynamics of quality of life indicators according to the PedsQL Stem Cell Transplant Module questionnaire, points (M±m)

Шкала опросника (баллы)	I этап		II этап		III этап	
	ЭГ1 (n=20)	ЭГ2 (n=20)	ЭГ1 (n=20)	ЭГ2 (n=20)	ЭГ1 (n=20)	ЭГ2 (n=20)
Физическое функционирование	(59±5,5)	(62±3,1)	(40±1)	(45±0,7)	(58±4,9)	(72±6,4)*
Эмоциональное функционирование	(68±4,6)	(66±3,6)	(50±0,5)	(56±2)	(59±6,1)	(72±4)*
Социальное функционирование	(63±5,9)	(63±6)	(43±1,8)	(45±3)	(62±5,5)*	(65±4,7)*
Общая оценка по блоку 1	(63±5,5)	(63±4,7)	(44±4)	(48±3,5)	(59±3,5)	(68±6,8)*
Боль и болезненность	(70±7)	(68±6,3)	(37±2,1)	(40±2,9)	(71±3,5)*	(70±2,8)*
Усталость и сон	(60±5,7)	(63±4,1)	(35±0,9)	(38±1)	(57±5,2)	(65±3,5)*
Тошнота	(80±5)	(82±3,3)	(50±3)	(57±4,2)	(82±4,9)*	(90±6,4)*
Беспокойство	(60±4,3)	(65±5,7)	(41±1,3)	(47±2,1)	(70±3,9)	(80±5,1)*
Питание	(70±6,3)	(69±4,7)	(30±1,1)	(33±1,4)	(73±4)*	(75±2,4)*
Мышление	(80±5,7)	(83±3,3)	(60±2)	(66±1,9)	(79±5,5)*	(80±3,4)*
Общение	(50±7,3)	(47±6,9)	(50±1,3)	(55±2,7)	(65±5,1)*	(70±7,1)*
Общая оценка по блоку 2	(67±5,3)	(68±6,4)	(43±2)	(48±3,5)	(71±4,6)*	(75±6,7)*

Примечание: \* — статистически значимое отличие I и III этапов исследования в ЭГ1,  $p<0,05$ ; \* — статистически значимое отличие I и III этапов исследования в ЭГ2,  $p<0,05$ .

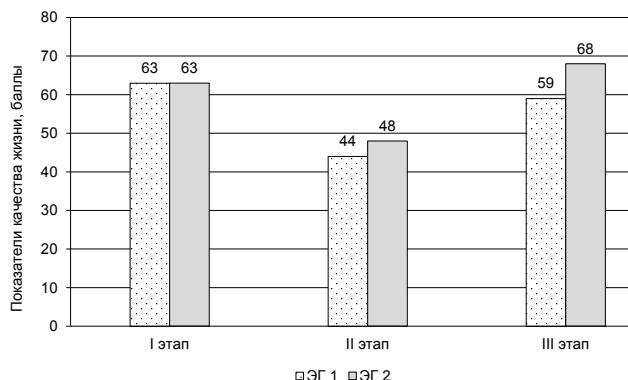


Рис. 2. Показатели качества жизни на трех этапах исследования в ЭГ1 и ЭГ2 (общая оценка по блоку шкал: физическое функционирование; эмоциональное функционирование; социальное функционирование)

Fig. 2. Quality of life indicators at three stages of the study in EG1 and EG2 (general assessment according to the block of scales: physical functioning; emotional functioning; social functioning)

телей, но и их прирост, особенно по параметрам физического функционирования (на 14 %), эмоционального функционирования (на 11 %) и общения (на 33 %), что свидетельствует об эффективности влияния разработанной методики физической реабилитации на качество жизни пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. После проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у подростков отмечается ухудшение физического и эмоционального состояния, качества жизни, появляются сопутствующие заболевания и вторичные отклонения, ко-

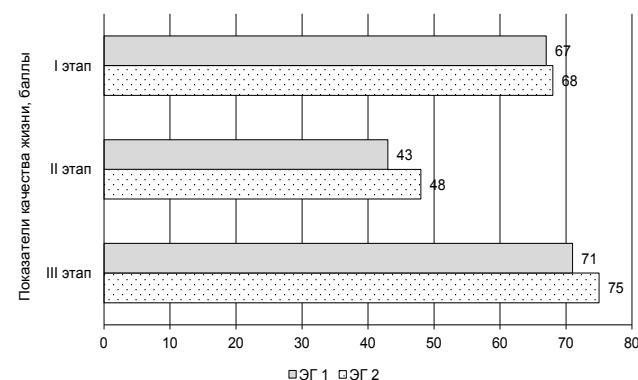


Рис. 3. Показатели качества жизни на трех этапах исследования в ЭГ1 и ЭГ2 (общая оценка по блоку шкал: боль и болезненность, усталость и сон, тошнота, беспокойство, питание, мышление, общение)

Fig. 3. Quality of life indicators at three stages of the study in EG1 and EG2 (general assessment according to the block of scales: pain and soreness, fatigue and sleep, nausea, anxiety, nutrition, thinking, communication)

торые обуславливают необходимость включения наиболее адекватных средств и методов физической реабилитации.

2. Разработанная методика физической реабилитации подростков с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток состоит из комплексов физических упражнений, которые различаются в зависимости от возраста ребенка и этапа реабилитации, включают в себя базовую и вариативную части, которые состоят из физических упражнений и подвижных игр с элементами адаптивной физической культуры. Методика физической ре-

абилитации носит восстановительный, развивающий, профилактический и воспитательный характер. Важным компонентом методики физической реабилитации является систематическое выполнение самостоятельных занятий физическими упражнениями, которое достигается с помощью применения методических видеоматериалов и ведения дневника самоконтроля для подростков, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

3. Обобщение полученных экспериментальных данных подтверждает, что применение разработанной методики физической реабилитации подростков с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток способствует:

а) оптимизации физического состояния: показатели жизненного индекса улучшились на 5,5%; силового индекса – на 28,9%; уровня аэробной выносливости – на 18,3%; кистевой динамометрии правой руки – на 6,5%, кистевой динамометрии левой руки – на 5,2%; показатели жизненной емкости легких улучшились на 6,5%; время прохождения прямой увеличилось на 25,7%;

б) улучшению психоэмоционального состояния: показатели тревожно-депрессивных состояний уменьшились на 22,3%;

в) повышению качества жизни: физическое, эмоциональное, социальное функционирование улучшились на 7,4%; боль, болезненность, тошнота, беспокойство уменьшились, а остальные показатели улучшились на 9,3%.

4. Таким образом, доказано, что предложенная методика физической реабилитации способствует психофизическому развитию, восстановлению функционального состояния и повышению качества жизни подростков, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### Информация об авторах

**Потапчук Алла Аскольдовна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6943-8949; **Терентьев Фёдор Валентинович**, старший преподаватель кафедры теории и методики адаптивного спорта, Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта (Санкт-Петербург, Россия).

### Information about authors

**Potapchuk Alla A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Adaptive Physical Culture, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6943-8949; **Terentyev Fedor V.**, Senior Lecturer of the Department of Theory and Methodology of Adaptive Sports, Lesgaft University (Saint Petersburg, Russia).

### 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. Каприня А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020. – Т. 18.
2. Бойченко М. Б., Белогурова Е. В., Семенова Н. Е. и др. Детской гематологической службе Санкт-Петербурга 50 лет: этапы большого пути // Рос. журн. дет. гематологии и онкологии. – 2018. – № 5. – С. 72–78.
3. Волкова А. Г., Афанасьев Б. В., Потапчук А. А. и др. Влияние двигательной активности на качество жизни подростков, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток // Клеточная терапия и трансплантация. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 61–68.

## REFERENCES

1. Kaprina A. D., Starinskij V. V., Shahzadova A. O. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii. Moscow, MNIOI im. P. A. Gercena – filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii, 2020;18. (In Russ.).
2. Bojchenko M. B., Belogurova E. V., Semenova N. E. i dr. Detskoj gematologicheskoy sluzhbe Sankt-Peterburga 50 let: etapy bol'shogo puti // Ros. zhurn. det. gematologii i onkologii. 2018;(5):72–78. (In Russ.).
3. Volkova A. G., Afanas'ev B. V., Potapchuk A. A. i dr. Vliyanie dvigatel'noj aktivnosti na kachestvo zhizni podrostkov, perenesshih transplantaciyu gemopoeticheskikh stvolovyh kletok // Kletochnaya terapiya i transplantaciya. 2019;8(4):61–68. (In Russ.).



Оригинальные работы / Original papers

© Ф СС О. В. Тюсова, О. В. Павлова, 2021  
УДК 378.180.6 : 61 :378.147-003.96  
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-63-71

**О. В. Тюсова\*, О. В. Павлова**

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

## АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА ПРИ ДИСТАНЦИОННОМ ОБУЧЕНИИ

Поступила в редакцию 20.12.2021 г.; принята к печати 25.02.2022 г.

### Резюме

**Введение.** Пандемия коронавирусной инфекции спровоцировала резкий переход от классической формы обучения к дистанционной, которая получила широкое распространение за последние полтора года. Студенты и преподаватели вынуждены адаптироваться к изменившимся условиям обучения и жизни в целом. Сложившаяся ситуация неопределенности вызвала стрессовые реакции и актуализировала адаптационный потенциал психики. Исследований по данной теме практически нет, что объясняет новизну и актуальность данной работы.

**Методы и материалы.** Статья посвящена изучению адаптационных особенностей студентов медицинского вуза при дистанционном обучении. Для изучения адаптационных особенностей использовали многоуровневый личностный опросник (МЛО) «Адаптивность» (А. Г. Маклаков, С. В. Чермянин, 1993 г.). Для исследования причин возникновения учебного стресса у студентов и стратегий совладания со стрессом применяли копинг-тест Лазаруса и тест на учебный стресс (Ю. В. Щербатых). Для исследования отношения студентов к очной и дистанционной формам обучения использовали специально разработанную анкету. Статистическая обработка была проведена с помощью «SPSS Statistics 21».

**Результаты.** Исследование было проведено весной 2021 г. В нем приняли участие 100 студентов I курса ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Средний возраст выборки –  $(18,32 \pm 1,5)$  года; среди них 29 мужчин и 71 женщина. К ведущим причинам, вызывающим учебный стресс, студенты относят большую учебную нагрузку (7,32 балла), большой объем учебного материала для запоминания (7,20 балла), сложности в понимании материала (6,99 балла) и наличие отработок (6,82 балла), которые введены для ликвидации задолженности. Ведущими копинг-стратегиями при дистанционном обучении являются «самоконтроль» (13,29 балла), «планирование решения проблемы» (13,21 балла) и «положительная переоценка» (12,99 балла). Самыми распространенными способами борьбы со стрессом являются сон (17 %), вкусная еда (15 %), общение с друзьями (14 %), прогулки на свежем воздухе (13 %) и поддержка или совет от родителей (12 %). У студентов, обучающихся дистанционно, преобладает средний уровень адаптационного потенциала. Студенты с более высоким адаптационным потенциалом в борьбе со стрессом значимо чаще ( $p \leq 0,01$ ) используют стратегии планирования решения проблем и положительной переоценки, тогда как студенты с более низким адаптационным потенциалом значимо чаще ( $p \leq 0,05$ ) применяют в ситуации стресса копинг «принятие ответственности» и «бегство-избегание».

**Заключение.** Проведенное исследование позволило выявить причины учебного стресса студентов, стратегии поведения и совладания со стрессовой ситуацией, что необходимо учитывать в организации процесса обучения и в работе психологической службы для улучшения усвоения знаний и академической успешности студентов. Полученные результаты позволили выявить преимущества и недостатки очной и дистанционной форм обучения, что дает возможность сделать предположение об оптимальности сочетания обеих форм в дальнейшем образовательном процессе.

**Ключевые слова:** адаптационный потенциал, медицинский вуз, дистанционное обучение

**Для цитирования:** Тюсова О. В., Павлова О. В. Адаптационный потенциал студентов медицинского вуза при дистанционном обучении. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(4):63 – 71. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-63-71.

\***Автор для связи:** Ольга Викторовна Тюсова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [toussova@hotmail.com](mailto:toussova@hotmail.com).

**Olga V. Tousova\*, Olga V. Pavlova**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## ADAPTATION POTENTIAL OF MEDICAL STUDENTS IN DISTANCE LEARNING

Received 20.12.2021; accepted 25.02.2022

### Summary

**Introduction.** The coronavirus pandemic provoked a sharp transition from the classical form of education to distance learning, which has become widespread over the past year and a half. Both students and professors are forced to adapt to

the changing conditions of learning and life in general. The current situation of uncertainty caused stress reactions and actualized the adaptive potential of the psyche. There are practically no studies on this topic, which explains the novelty and relevance of this work.

**Methods and materials.** The article is devoted to the study of adaptive features of medical students in distance learning. To study adaptive features, a multilevel personality questionnaire (MLPQ) «Adaptability» was used (A. G. Maklakov, S. V. Cheryanin, 1993). To study the causes of educational stress in students and strategies for coping with stress, the Lazarus coping test and the test for educational stress (Yu. V. Shcherbatykh) were used. To study the attitude of students to full-time and distance learning, a specially designed questionnaire was used. Statistical processing was carried out using SPSS Statistics 21.

**Results.** The study was conducted in the spring of 2021. 100 first-year students of Pavlov University participated in it. The average age of the sample was  $(18.32 \pm 1.5)$ ; among them: 29 men and 71 women. The leading causes of educational stress were: a large study load (7.32), a large amount of educational material to memorize (7.20), difficulty in understanding the material (6.99) and the presence of working off (6.82), which were introduced to eliminate debt. The leading coping strategies in distance learning were «self-control» (13.29), «problem solving planning» (13.21) and «positive reassessment» (12.99). The most common ways to cope with stress were sleep (17 %), delicious food (15 %), socializing with friends (14 %), outdoor activities (13 %), and support or advice from parents (12 %). Distance learning students had an average level of adaptive potential. Students with a higher adaptive potential in dealing with stress significantly more often ( $p \leq 0.01$ ) use the strategies of problem solving planning and positive reassessment, while students with a lower adaptive potential significantly more often ( $p \leq 0.05$ ) in a stress situation use «accepting responsibility» and «escape-avoidance» copings.

**Conclusions.** The conducted study allowed to identify the causes of students' educational stress, strategies of behavior and coping with stressful situations, which should be taken into account in the organization of the learning process and in the work of a psychological service to increase the acquisition of knowledge and academic success of students. The obtained results made it possible to identify the advantages and disadvantages of full-time and distance learning, which allows us to make an assumption about the optimal combination of both forms in the further educational process.

**Keywords:** adaption potential, medical school, distance learning

**For citation:** Toussova O. V., Pavlova O. V. Adaptation potential of medical students in distance learning. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):63–71. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-63-71.

\* **Corresponding author:** Olga V. Toussova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: toussova@hotmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Дистанционная форма обучения за последние полтора года получила широкое распространение в условиях пандемии коронавирусной инфекции. На сегодняшний день ее фактически можно считать важным способом получения образования, который дополнительно ускорился в развитии за счет внешних факторов. Студентам и преподавателям, привыкшим к классической форме обучения, пришлось адаптироваться к новому формату дистанционного обучения [1, 2]. Исследований по данной проблематике пока что мало, поскольку переход на дистанционный формат обучения был стремительным и вынужденным, что объясняет новизну и актуальность данного исследования.

При обучении в вузе студенты включаются в различные социальные группы, задействуя при этом свой адаптационный потенциал. Два взаимосвязанных компонента имеют адаптационный ресурс: представление об индивидуальных особенностях и поведение, связанное с возможностями человека. Таким образом, адаптационный ресурс студентов есть результат его идентификации с определенными стереотипами, существующими в общественном сознании и реализующимися в жизнедеятельности людей через их социальные роли [3–5].

В начале взрослой жизни формируется студенческий коллектив, вырабатываются навыки и умения оптимальной организации интеллектуального труда, осмысливается призвание к будущей профессии, выстраивается приемлемый режим труда и отдыха, определяется система формирования профессионально значимых личностных качеств.

Для традиционной системы образования характерны непосредственное общение студентов и преподавателей; повышение уровня стресса на различных формах проверки знаний; присутствие творчества; развитие мотивации обучения; применение преподавателем разнообразных источников приобретения знаний учащимися; гибкость используемых методик [6, 7]. Особенностями дистанционной системы обучения являются возможность обучения в индивидуальном темпе; свобода и гибкость управления временем, доступность для всех, социальное равноправие, низкое эмоциональное напряжение, минимальные стрессовые ситуации [8].

При дистанционном обучении многие отрицательные эмоции оказываются за пределами учебного процесса, поскольку живое общение «преподаватель – студент» и «студент – студент» сведено к минимуму, что минимизирует экзаменационный стресс и, как следствие, снижает риск приобретения психосоматических проблем.

Непосредственное влияние на способности к адаптации и совладание со стрессом оказывают такие психоэмоциональные особенности, как положительные и негативные эмоциональные состояния и переживания, степень выраженности тревожности, наличие хронической усталости или депрессивного синдрома, особенности эмоционального реагирования и уровень нервно-психической устойчивости [9–11].

**Целью** данного исследования являлось изучение адаптационных особенностей студентов медицинского вуза при дистанционном обучении.

Таблица 1

## Средние значения вклада отдельных проблем в общую картину стресса

Table 1

## Average values of the contribution of individual problems to the overall stress picture

Параметр	Среднее значение, баллы	Стандартное отклонение
Большая учебная нагрузка	7,32	2,26
Большие объемы материала для запоминания	7,20	2,55
Сложности в понимании материала	6,99	2,47
Наличие отработок	6,82	2,78
Строгие преподаватели	5,92	2,38
Излишне серьезное отношение к учебе	5,72	3,06
Неумение правильно организовать свой режим дня	5,15	2,41
Страх перед будущим	5,00	3,20
Нежелание учиться	4,85	3,07
Лишние стипендии из-за «троек»	4,12	3,21
Стеснительность, застенчивость	4,11	2,88
Проблемы в личной жизни	4,09	2,79
Неумение правильно распоряжаться ограниченными финансами	3,99	2,41
Нерегулярное питание	3,83	2,65
Жизнь вдали от родителей	3,67	2,85
Конфликты в группе	2,66	2,12
Проблемы совместного проживания с другими студентами	2,51	2,48

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Перед исследованием были поставлены следующие задачи:

- 1) изучить отношение студентов медицинского вуза к очной и дистанционной формам обучения;
- 2) выявить причины возникновения учебного стресса у студентов, обучающихся дистанционно;
- 3) изучить стратегии совладания со стрессом у студентов, обучающихся дистанционно;
- 4) проанализировать взаимосвязи стратегий совладания со стрессом с адаптационными особенностями студентов.

Объектом настоящего исследования стали студенты ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Для изучения адаптационных особенностей использовали многоуровневый личностный опросник (МЛО) «Адаптивность» (А. Г. Маклаков, С. В. Чермянин, 1993 г.) [12, 13].

Для исследования причин возникновения учебного стресса у студентов и стратегий совладания со стрессом применяли следующие методики: копинг-тест Лазаруса и тест на учебный стресс (Ю. В. Щербатых).

Для исследования отношения студентов к очной и дистанционной формам обучения использовали специально разработанную анкету, включающую в себя следующие показатели:

- ожидания от обучения в университете;
- самые сложные предметы на дистанционном обучении;

- самые интересные предметы на дистанционном обучении;
- более предпочтительные предметы для очной формы обучения;
- преимущества дистанционного обучения;
- недостатки дистанционного обучения;
- трудности, испытываемые при дистанционном обучении;
- вид обучения, при котором легче понимается и запоминается информация;
- вид обучения, при котором легче концентрироваться и не отвлекаться;
- вид обучения, при котором выше работоспособность;
- вид обучения, при котором выше учебная мотивация;
- желаемая форма обучения.

Статистическая обработка была проведена с помощью «SPSS Statistics 21». Были использованы частотный анализ, анализ средних значений, сравнение средних значений по t-критерию Стьюдента, коэффициент корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Выборка исследования.** Исследование было проведено весной 2021 г. В нем приняли участие 100 студентов I курса ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в возрасте от 17 до 25 лет. Средний возраст выборки –  $(18,32 \pm 1,5)$  года; среди них 29 мужчин и 71 женщина.

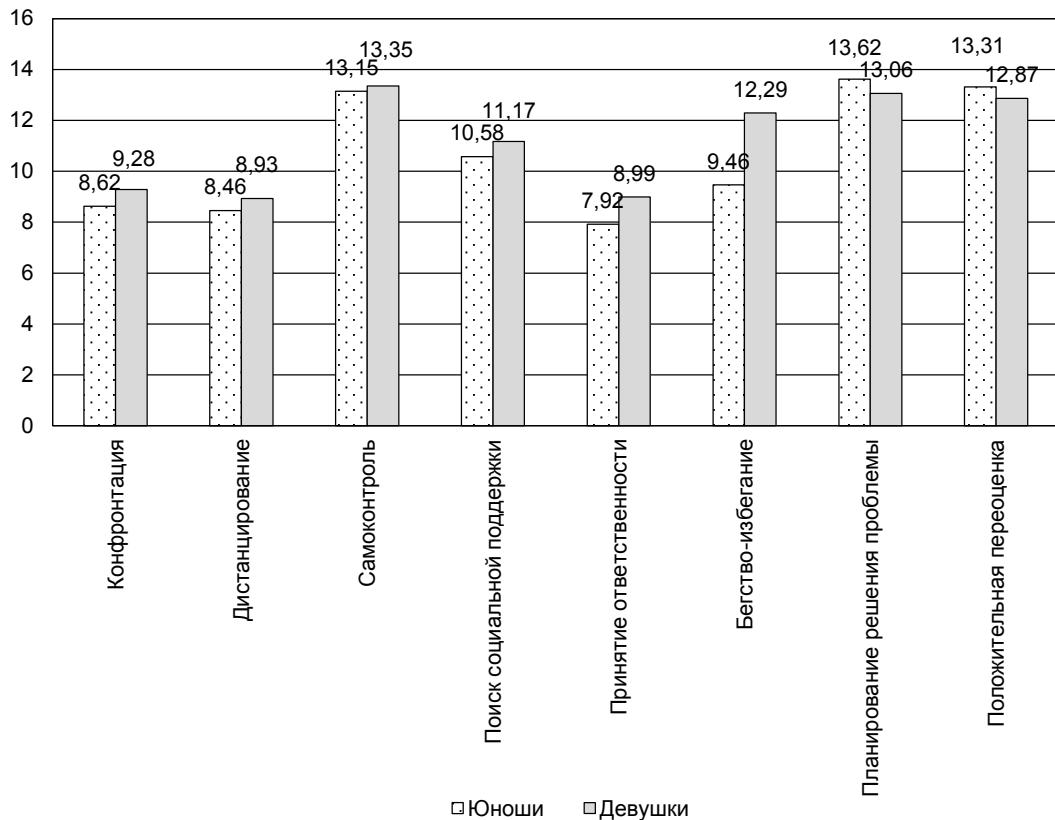


Рис. 1. Различия по копинг-стратегиям между юношами и девушками, обучающимися дистанционно, баллы  
Fig. 1. Differences in coping strategies between boys and girls in distance learning, points

В университет, уже имея высшее образование, поступили 2 (2 %) человека, 13 % – после колледжа или училища, а большинство (85 %) поступили сразу после школы. Среди всех поступивших преобладают те, кто приехал из другого города или региона (76 %), только 24 % являются жителями Санкт-Петербурга.

*Ведущие причины стресса.* Анализ причин возникновения учебного стресса у студентов, обучающихся дистанционно, показал, что ведущими причинами стресса у студентов являются большая учебная нагрузка (7,32 балла), большие объемы материала для запоминания (7,2 балла), сложности в понимании материала (6,99 балла), а также наличие отработок (6,82 балла), которые введены в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова для ликвидации задолженности (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, больше половины причин учебного стресса связаны с личностными особенностями и эмоциональным состоянием студентов.

Такие причины стресса, как большая учебная нагрузка, нерегулярное питание, большие объемы материала для запоминания, наличие отработок ( $p \leq 0,05$ ), строгие преподаватели, сложности в понимании материала, неумение правильно организовать свой режим дня, излишне серьезное отношение к учебе и застенчивость ( $p \leq 0,01$ ), вызывают значимо больший стресс для девушек, чем для юношей. Благодаря более серьезному отношению к учебе, девушки чаще переживают

из-за недопонимания изученного материала, отношения к ним преподавателей и наличия отработок для ликвидации учебных задолженностей.

Главным физическим и соматическим проявлением стресса является тревога, проявляемая как волнение перед опросами и контрольными работами, ощущение постоянной нехватки времени и волнение перед выходом в эфир на вебинарах. Наименьшую значимость представляют соматические проявления в виде телесных недомоганий.

*Стратегии совладания со стрессом.* Изучение стратегий совладания со стрессом у студентов, обучающихся дистанционно, показало, что ведущими копинг-стратегиями являются «самоконтроль» (13,29 балла), «планирование решения проблемы» (13,21 балла) и «положительная переоценка» (12,99 балла) (рис. 1). Это говорит о том, что студенты активно предпринимают проблемно-фокусированные усилия по изменению ситуации, при этом регулируя или подавляя свои чувства и эмоции и фокусируясь на положительной переоценке ситуации. На последнем месте находится копинг «принятие ответственности», это редко применяемая стратегия в ситуации стресса. Анализ различий между юношами и девушками по частоте применения копинг-стратегий выявил достоверные различия по таким копингам, как бегство-избегание ( $t = 3,37, p \leq 0,01$ ) и принятие ответственности ( $t = 2,04, p \leq 0,05$ ). В стрессовых ситуациях девушки более склонны реагировать на ситуацию путем отрицания проблемы, фантазирова-



Рис. 2. Средние значения шкал методики МЛО, баллы  
Fig. 2. Average values of the scales of the MLPQ method, points

Таблица 2

Средние значения для юношей и девушек по методике МЛО, баллы

Table 2

Average values for boys and girls by MLPQ method, points

Параметр	Юноши		Девушки		Т-критерий	р-уровень
	среднее значение	стандартное отклонение	среднее значение	стандартное отклонение		
Нервно-психическая устойчивость	6,25	2,38	4,57	1,95	3,58	0,0005
Коммуникативный потенциал	5,32	2,00	5,19	1,77	0,32	0,75
Моральная нормативность	4,64	2,45	4,94	2,26	-0,57	0,57
Личностный адаптационный потенциал	6,00	2,31	4,78	2,03	2,57	0,01

ния, а также более выраженно, в отличие от юношей, признавать свою роль в возникновении проблемы и осознавать ответственность за ее решение.

Изучение стратегий совладающего поведения в ситуации стресса показало, что самыми распространенными способами борьбы со стрессом были выбраны сон (17 %), вкусная еда (15 %), общение с друзьями (14 %), прогулки на свежем воздухе (13 %) и поддержка или совет от родителей (12 %). Стоит отметить, что у студентов однозначно преобладают положительные и недеструктивные способы совладающего поведения: взаимоотношения с родителями до сих пор являются для первокурсников значимыми, а такое поведение, как употребление алкоголя и табака, в своей сумме составляет не более 2 %.

*Адаптационные особенности студентов.* Анализ средних значений показателей студентов по методике МЛО по выборке в целом показал, что у студентов преобладает средний уровень адаптационных способностей (рис. 2). Показатели всех шкал находятся в среднем диапазоне, что свидетельствует об отсутствии выраженных проблем в общении, при этом присутствуют умение достигнуть контакта и взаимопонимания с окружающими, невысокая конфликтность. Студенты способны регулировать свое поведение, сочетают свои

морально-этические нормы с нормами общества и требованиями ближайшего социального окружения. Обладая достаточным личностным адаптационным потенциалом, без существенных проблем адаптируются к новым условиям деятельности, быстро входят в новый коллектив, достаточно легко и адекватно ориентируются в ситуации.

Сравнение юношей и девушек по Т-критерию Стьюдента показало (табл. 2), что уровень нервно-психической устойчивости у юношей статистически достоверно выше ( $p \leq 0,01$ ), что говорит о том, что у них больше развита стрессоустойчивость и способность регулировать свое поведение. Также было выявлено достоверное различие ( $p \leq 0,01$ ) между показателями личностного адаптационного потенциала в пользу юношей — они лучше адаптируются к новым условиям деятельности, эффективнее ориентируются в ситуации и быстрее вырабатывают стратегию своего поведения.

*Взаимосвязи стратегий совладания со стрессом и адаптационных особенностей студентов.* Стратегии совладания со стрессом и адаптационные особенности образуют тесную структуру взаимосвязей (рис. 3). Системообразующими являются такие показатели, как «личностный адаптационный потенциал», «нервно-психическая устойчивость», «коммуникативный потенциал».

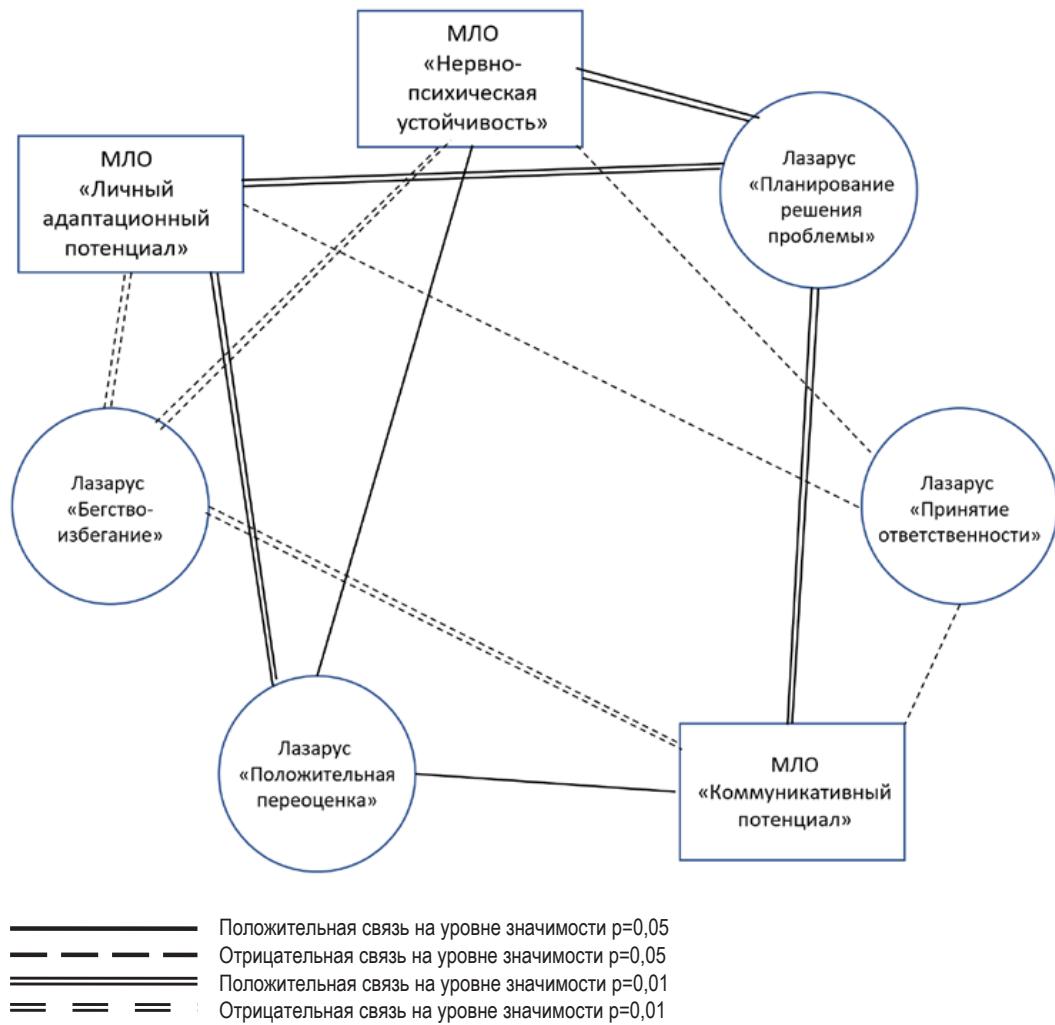


Рис. 3. Взаимосвязи адаптационных особенностей и стратегий поведения в стрессовых ситуациях у студентов

Fig. 3. Interactions of adaptive features and strategies of behavior in stressful situations in students

Показатель «личностный адаптационный потенциал» положительно коррелирует с положительной переоценкой ( $p \leq 0,01$ ) и планированием решения проблемы ( $p \leq 0,01$ ). Чем выше у студента личностный адаптационный потенциал, тем чаще в ситуации стресса он старается решить проблему путем анализа ситуации и выработки стратегии разрешения проблемы, планирования собственных действий с учетом объективных условий, прошлого опыта и имеющихся ресурсов. Положительная связь адаптационного потенциала с переоценкой также говорит о том, что в случае, если студент не может повлиять на ситуацию, связанную с учебной деятельностью, он старается изменить отношение к ней.

Показатель «личностный адаптационный потенциал» отрицательно коррелирует со стратегией «бегство-избегание» ( $p \leq 0,01$ ) и принятием ответственности ( $p \leq 0,05$ ). Чем выше у студента адаптационный потенциал, тем реже он прибегает к стратегии избегания в стрессовой ситуации. При этом отрицательная связь с принятием ответственности говорит о том, что студенты, чаще применяющие

в ситуации копинг «принятие ответственности», обладают более низким личностным адаптационным потенциалом. Студентам, которые больше ориентированы на свою роль в возникновении стрессовой ситуации, сложнее адаптироваться к учебному процессу. При этом в ряде случаев они готовы принять ответственность, потому что часть проблем — более значимые, и поэтому ответственность за них студент берет на себя вплоть до самообвинения, другая часть — менее значимые. Лично менее значимые стрессовые ситуации студент преодолевает по типу уклонения в силу исчерпания личностного ресурса.

Показатель «коммуникативный потенциал» положительно коррелирует с положительной переоценкой ( $p \leq 0,05$ ) и планированием решения проблемы ( $p \leq 0,01$ ). Чем легче студент устанавливает контакты с окружающими, тем чаще он прибегает к положительной переоценке ситуации. Положительная корреляция с планированием решения проблемы также говорит о том, что чем более высок уровень развития коммуникативных способностей студента, тем чаще стрессовые ситуации

разрешаются за счет анализа ситуации и возможных вариантов поведения.

Показатель «коммуникативный потенциал» отрицательно коррелирует с бегством-избеганием ( $p \leq 0,01$ ) и принятием ответственности ( $p \leq 0,05$ ). Чем более неконфликтен человек, тем реже он прибегает к принятию ответственности за свою роль в возникновении стрессовых обстоятельств. Чем чаще студент прибегает к избеганию, отрицанию проблемы, тем хуже развиты уровень его коммуникативных навыков, способность налаживать контакты.

Показатель «нервно-психическая устойчивость» положительно коррелирует с положительной переоценкой ( $p \leq 0,05$ ) и планированием решения проблемы ( $p \leq 0,01$ ). Чем выше у человека способность адекватно воспринять и оценить действительность, тем чаще он прибегает к анализу ситуации и планированию собственных действий. Положительная корреляция с переоценкой говорит о том, что чем выше у человека самооценка и психическая устойчивость, тем чаще студенты практикуют преодоление негативных переживаний в связи с проблемой за счет ее положительно-переосмыслиения, рассматривают ее в качестве стимула для личностного роста.

Показатель «нервно-психическая устойчивость» отрицательно коррелирует с бегством-избеганием ( $p \leq 0,01$ ) и принятием ответственности ( $p \leq 0,05$ ). Частое применение стратегии «бегство-избегание», игнорирование проблемы свидетельствует о слабой поведенческой регуляции и неадекватном восприятии действительности. И чем выше нервно-психическая устойчивость и самооценка студента, тем реже он берет на себя ответственность за происходящее. В случае исчерпания ресурса и снижения психической устойчивости, на место ведущего копинга выйдет решение проблемы через смирение и принятие своей роли в возникновении стрессовой ситуации.

#### *Резюме результатов.*

1. Изучение отношения студентов к очной и дистанционной формам обучения показало, что главными преимуществами дистанционного обучения, по мнению студентов, являются экономия времени и возможность пересмотреть лекции. Основными недостатками являются повышенная отвлекаемость на занятиях, отсутствие прямого контакта с преподавателем, ухудшение качества образования в целом и дефицит общения с одногруппниками. Понимание материала, концентрация внимания и учебная мотивация выше при очном формате обучения. При этом студенты предпочитают смешанный формат обучения. «Биология», «Психология» и «Латинский язык» являются предметами, которые студенты хотят осваивать очно.

2. Ведущими причинами стресса у студентов являются большая учебная нагрузка, большие

объемы материала для запоминания, сложности в понимании материала, наличие отработок. Так же источником стресса являются строгие преподаватели и излишне серьезное отношение к учебе. Вышеуказанные причины вызывают стресс у девушек статистически достоверно чаще, чем у юношей. Основными проявлениями стресса является тревога и волнение перед контрольными работами и выходом в эфир на вебинарах.

3. Ведущими стратегиями совладания со стрессом у студентов являются самоконтроль, планирование решения проблемы и положительная переоценка. В стрессовых ситуациях, связанных с учебой, девушки значимо чаще, по сравнению с юношами, реагируют на ситуацию путем уклонения, отрицания проблемы и более выраженно, в отличие от юношей, признают свою роль в возникновении проблемы и ответственность за ее решение. У студентов преобладают положительные конструктивные способы совладающего поведения, такие как сон, вкусная еда, общение с друзьями, прогулки на свежем воздухе и поддержка родителей.

4. Студенты обладают средним уровнем адаптационных способностей. Уровень нервно-психической устойчивости и личностного адаптационного потенциала у юношей статистически достоверно выше; соответственно, у юношей более развиты стрессоустойчивость и способность регулировать и контролировать свое поведение. По сравнению с юношами, девушки статистически достоверно более склонны проявлять соматическую симптоматику в стрессовой ситуации, переживать навязчивые мысли, испытывать подавленность, снижение мотивации, повышенную тревожность, связанную с учебой.

5. Адаптационные особенности и стратегии поведения в стрессовых ситуациях образуют тесную структуру взаимосвязей. Планирование решения проблемы, положительная переоценка ситуации, избегание и принятие ответственности имеют наибольшее количество связей с адаптивностью студентов. Чем чаще студент прибегает к планированию решения проблемы в ситуации стресса, тем выше его адаптационный потенциал. В случае, если студент не может повлиять на ситуацию, связанную с учебной деятельностью, он старается изменить отношение к ней. Студенты, чаще применяющие в ситуации стресса копинг «принятие ответственности», обладают более низким личностным адаптационным потенциалом. Чем выше личностный адаптационный потенциал студента, тем реже он прибегает к копингу «бегство-избегание».

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В данной работе исследовались отношения студентов к очной и дистанционной формам обучения, причины учебного стресса и адаптационные особенности студентов медицинского вуза на дистанционном обучении.

Полученные результаты позволили выявить преимущества и недостатки очной и дистанционной форм обучения, что позволяет сделать предположение об оптимальности сочетания обеих форм обучения в дальнейшем образовательном процессе. Так называемая «гибридная» форма обучения, уже практикуемая в текущем учебном году в зависимости от показателей эпидемиологической ситуации, позволяет использовать достоинства каждой из форм обучения и минимизировать недостатки.

Проведенное исследование позволило выявить причины учебного стресса, стратегии поведения и совладания со стрессовой ситуацией. Выявленная тесная структура взаимосвязей адаптационных особенностей студентов и их стратегии поведения в стрессовых ситуациях позволяет прогнозировать поведение студентов в различных кризисных ситуациях. Студенты с более высоким адаптационным потенциалом будут в меньшей степени избегать ситуацию и брать ответственность за происходящее на себя, а будут в большей степени позитивно переоценивать ситуацию и планировать решение проблемы.

Проведенное исследование имеет определенные ограничения, связанные с относительно небольшим размером выборки и спецификой обучения в медицинском вузе, что не позволяет обобщить полученные результаты и перенести их на описание адаптационных особенностей студентов в других вузах и в других регионах. Однако полученные результаты являются хорошим стартом для анализа и понимания специфики образовательного процесса и адаптационных особенностей студентов в условиях продолжающейся пандемии коронавирусной инфекции, что необходимо учитывать для разработки дальнейших исследований, а также в организации процесса обучения и в работе психологической службы для повышения усвоения знаний и академической успешности студентов.

### 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. Уроки стресс-теста: вузы в условиях пандемии и после нее: аналит. докл. / Минобрнауки России. – 2020. – С. 52.
2. Аleshkovskij I. A., Gasparishvili A. T., Kruhmal'eva O. V. и др. Студенты вузов России о дистанционном обучении: оценка и возможности // Высшее образование в России. – 2020. – № 10. – С. 87–90.
3. Богомолов А. М. Личностный адаптационный потенциал в контексте системного анализа // Психолог. наука и образование. – 2008. – № 1. – С. 67–73.
4. Щербатых Ю. В. Психология стресса и методы коррекции. – СПб.: Питер, 2006.
5. Folkman S., Moskowitz J. T. Stress, positive emotion, and coping // Current Directions in Psychological Science. – 2000. – Vol. 9, № 4. – P. 115–118.
6. Величковская С. Б., Гребенникова Т. О. Факторы напряженности в учебной и практической деятельности студентов медицинских специальностей на разных этапах обучения // Психология состояний: сб. материалов юбилейной Международ. школы / под ред. Б. С. Алишева, А. О. Прохорова. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2016. – С. 72–77.
7. Ветрова И. И. Связь совладающего поведения с контролем поведения и психологической защитой в системе саморегуляции // Совладающее поведение: современное состояние и перспективы / под ред. А. Л. Журавлева, Т. Л. Крюковой, Е. А. Сергиенко. – М.: Ин-т психологии РАН, 2008. – С. 179–197.
8. Соколов Г. А. Особенности психоэмоциональных состояний студента при дистанционной форме обучения // Современное образование. – 2014. – № 1. – С. 1–13.
9. Калинченко Е. И., Лаптева Е. А., Чеканин И. М. Характеристика психоэмоциональных особенностей студентов медицинского колледжа // Международ. журн. приклад. и фундамент. исслед. – 2016. – № 3. – С. 320–322.
10. Калякина С. Н., Забабурина О. С. Психологические аспекты учебного стресса студентов на разных этапах обучения в вузе // Актуальные проблемы гуманитар. и естественных наук. – 2016. – № 3–6. – С. 59–62.
11. Ледовская Т. В., Журавлева Н. А. Особенности совладающего поведения у студентов очного и заочного отделения // Психология стресса и совладающего поведения: Материалы III Международ. науч.-практ. конф. Т. 2. – Кострома: КГУ им. Н. А. Некрасова, 2013. – С. 120–122.
12. Маклаков А. Г., Сидорова А. А. Формирование адаптационного потенциала личности и его развитие в процессе обучения в вузе // Вестн. Ленинград. гос. ун-та им. А. С. Пушкина. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 41–51.
13. Маклаков А. Г., Чермянин С. В. Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО-АМ) // Практическая психодиагностика: методики и тесты: учеб. пособие / ред. и сост. Д. Я. Райгородский. – Самара: БАХ-ПАХ-М, 2006. – С. 549–558.

## REFERENCES

1. Uroki stress-testa: vuzy v usloviyah pandemii i posle nee: analit. dokl. / Minobrnauki Rossii. 2020:52. (In Russ.).
2. Aleshkovskij I. A., Gasparishvili A. T., Kruhmal'eva O. V. i dr. Studenty vuзов Rossii o distancionnom obuchenii: ocenka i vozmozhnosti // Vysshee obrazovanie v Rossii. 2020;(10):87–90. (In Russ.).
3. Bogomolov A. M. Lichnostnyj adaptacionnyj potencial v kontekste sistemnogo analiza // Psiholog. nauka i obrazovanie. 2008;(1):67–73. (In Russ.).
4. Shcherbatyh Yu. V. Psihologiya stressa i metody korrekci. SPb., Piter, 2006. (In Russ.).

5. Folkman S., Moskowitz J. T. Stress, positive emotion, and coping // Current Directions in Psychological Science. 2000;9(4):115–118.
6. Velichkovskaya S. B., Grebennikova T. O. Faktory napryazhennosti v uchebnoj i prakticheskoy deyatel'nosti studentov medicinskikh special'nostej na raznyh etapah obucheniya // Psihologiya sostoyaniy: sb. materialov yubilejnoj Mezhdunarod. shkoly / pod red. B. S. Alisheva, A. O. Prohorova. Kazan', Izd-vo Kazan. un-ta, 2016:72–77. (In Russ.).
7. Vetrova I. I. Svyaz' sovladayushchego povedeniya s kontrolem povedeniya i psihologicheskoy zashchitoj v sisteme samoregulyacii // Sovladayushchee povedenie: sovremennoe sostoyanie i perspektivy / pod red. A. L. Zhuravleva, T. L. Kryukovo, E. A. Sergienko. Moscow, In-t psichologii RAN, 2008:179–197. (In Russ.).
8. Sokolov G. A. Osobennosti psihoemocional'nyh sostoyaniy studenta pri distancionnoj forme obucheniya // Sovremennoe obrazovanie. 2014;(1):1–13. (In Russ.).
9. Kalinchenko E. I., Lapteva E. A., Chekanin I. M. Harakteristika psihoemocional'nyh osobennostej studentov medicinskogo kolledzha // Mezhdunarod. zhurn. priklad. i fundament. issled. 2016;(3):320–322. (In Russ.).
10. Karyakina S. N., Zababurina O. S. Psihologicheskie aspekty uchebnogo stressa studentov na raznyh etapah obucheniya v vuze // Aktual'nye problemy gumanitar. i estestvennyh nauk. 2016;(3-6):59–62. (In Russ.).
11. Ledovskaya T. V., Zhuravleva N. A. Osobennosti sovladayushchego povedeniya u studentov ochnogo i zaочnogo otdeleniya // Psihologiya stressa i sovladayushchego povedeniya: Materialy III Mezhdunarod. nauch.-prakt. konf. T. 2. Kostroma, KGU im. N. A. Nekrasova, 2013:120–122. (In Russ.).
12. Maklakov A. G., Sidorova A. A. Formirovanie adaptacionnogo potenciala lichnosti i ego razvitiye v processe obucheniya v vuze // Vestn. Leningrad. gos. un-ta im. A. S. Pushkina. 2011;5(4):41–51. (In Russ.).
13. Maklakov A. G., Chernyanin S. V. Mnogourovnevyyj lichnostnyj oprosnik «Adaptivnost'» (MLO-AM) // Prakticheskaya psihodiagnostika: metodiki i testy: ucheb. posobie / red. i sost. D. YA. Rajgorodskij. Samara, BAHRAH-M, 2006:549–558. (In Russ.).

### Информация об авторах

**Тюсова Ольга Викторовна**, кандидат социологических наук, доцент кафедры общей и клинической психологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2657-9634; **Павлова Ольга Владимировна**, кандидат психологических наук, доцент кафедры общей и клинической психологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6524-1751.

### Information about authors

**Toussova Olga V.**, Cand. of Sci. (Sociol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Psychology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2657-9634; **Pavlova Olga V.**, Cand. of Sci. (Psychol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Psychology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6524-1751.



© © СС М. Д. Ирхина, М. В. Ветрова, 2021  
УДК 61: 378.4 : 351.751.65 :811.111  
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-72-80

М. Д. Ирхина<sup>1</sup>, М. В. Ветрова<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 104», Санкт-Петербург, Россия

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

## ЖУРНАЛЬНЫЙ КЛУБ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ОБУЧЕНИЯ

Поступила в редакцию 23.12.2021 г.; принята к печати 25.02.2022 г.

### Резюме

**Введение.** Формат журнального клуба активно применяется в структуре медицинского образования по всему миру, однако мало распространен в России. В настоящее время нет публикаций о перспективах и эффективности внедрения журнального клуба как метода обучения в рамках медицинского образования в России.

**Цель** — описание опыта участия в журнальном клубе для оценки удовлетворенности и эффективности проведения заседаний, а также выявления возможностей для усовершенствования и внедрения данного формата обучения.

**Методы и материалы.** В добровольном и анонимном онлайн-опросе приняли участие 14 участников журнального клуба, проводимого в ПСБГМУ им. И. П. Павлова с февраля по май 2020 г. Был использован полуструктурированный опросник, разработанный в соответствии с целями исследования.

**Результаты.** Было проведено семь заседаний журнального клуба, из них шесть проведены онлайн. Общее число заполненных анкет составило 10 (из 66 высланных на электронную почту). Среди участников были выявлены следующие барьеры: 1) недостаточный уровень владения английским языком; 2) отсутствие навыков презентации; 3) дефицит теоретической подготовки. Высказаны предложения по улучшению организации журнального клуба, включая проведение заседаний в формате дебатов и применение мер для стимуляции интереса к участию в журнальном клубе в виде дополнительных баллов для повышения рейтинга студента.

**Заключение.** Для эффективного применения формата журнального клуба в медицинском образовании необходимо проведение дополнительных образовательных семинаров, а также разработка рекомендаций по подготовке к журнальному клубу и критическому анализу статьи.

**Ключевые слова:** журнальный клуб, критическое мышление, дополнительное образование, доказательная медицина, опросы и анкеты

**Для цитирования:** Ирхина М. Д., Ветрова М. В. Журнальный клуб на английском языке в медицинском университете как перспективный инструмент обучения. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(4):72–80. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-72-80.

\***Автор для связи:** Марина Владиславовна Ветрова, ФГБОУ ВО ПСБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [mvetrova111@gmail.com](mailto:mvetrova111@gmail.com).

Marina D. Irkhina<sup>1</sup>, Marina V. Vetrova<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> City Polyclinic № 104 (Saint Petersburg, Russia)

<sup>2</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## JOURNAL CLUB IN ENGLISH AT MEDICAL UNIVERSITY AS PROMISING LEARNING TOOL

Received 23.12.2021; accepted 25.02.2022

### Summary

**Introduction.** Despite widespread implementation of journal club in medical universities around the world, this activity is lacking in Russia. Currently, there are no publications about the evaluation of journal club at the Russian medical education system as an learning tool and its efficacy.

The **objective** of this work was to describe the experience of participation in the journal club in order to assess participant's satisfaction and preliminary efficacy of the meetings as well as to identify opportunities to improve and implement journal club rounds.

**Methods and materials.** In February – May 2020, we conducted voluntary and anonymous online survey with 14 participants of journal club at Pavlov University. We used semi-structured questionnaire developed by the authors specifically to meet the objectives of the study.

**Results.** We conducted 7 journal club meetings, of which 6 were online. The total number of completed questionnaires was 10 (out of 66 send by email). We identified several barriers among participants: 1) lack of English knowledge; 2) lack of presentation skills; 3) not sufficient theoretical background. The suggestions for improvement were following: 1) to adapt the debate format and 2) to use the incentives to increase active participation, for example, to provide the extra educational credits which increased student's rating.

**Conclusions.** The efficacy of journal club as a learning tool might be increased by providing an additional educational training focused on the research methods, and by the developing the guidelines for helping critically analyzed the scientific paper.

**Keywords:** journal club, critical thinking, additional education, evidence-based medicine, surveys and questionnaires

**For citation:** Irkhina M. D., Vetrova M. V. Journal club in English at medical university as promising learning tool. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):72 – 80. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-72-80.

\*Corresponding author: Marina V. Vetrova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mvetrova111@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Выбор тактики ведения пациента и принятие клинических решений на основе принципов доказательной медицины (evidence-based medicine) позволяют оказать наиболее качественную медицинскую помощь [1, 2]. Однако в реальности практика и обучение принципам доказательной медицины ограничены. Прежде всего, это связано с обилием научной информации, недостаточным пониманием и владением основными принципами проведения клинических исследований, навыками отбора и применения новых знаний в реальной клинической практике.

Помимо традиционных семинаров и лекций, одним из инструментов обучения основам доказательной медицины будущих врачей является развитие навыков критического мышления в формате журнальных клубов, представляющих собой регулярные заседания заинтересованных в научных исследованиях лиц для разбора биомедицинских статей [2]. Однако формат, структура и эффективность проведения журнальных клубов варьируют, что указывает на отсутствие стандартизации процесса проведения журнального клуба [3]. Ряд исследований показал, что участие в журнальном клубе является одним из эффективных способов повышения знаний в области клинической эпидемиологии и биомедицинской статистики, однако не влияет на приобретение навыка критической оценки статьи, тогда как результаты других контролируемых исследований были негативными, т. е. не выявляли различий между группами [4]. По результатам систематического обзора определены разные стратегии повышения эффективности работы журнального клуба [3], включая регулярность проведения собраний, обязательность участия, четкую формулировку долгосрочных и краткосрочных целей, меры для повышения мотивации к посещению заседаний, доступность статей (открытый доступ) и использование информационных технологий [5].

Методологической проблемой многих публикаций является отсутствие объективных методов оценки эффективности работы журнальных

клубов. Большая часть статей включала в себя оценку субъективного опыта участников и привычку чтения статей [2, 6], несмотря на то, что ключевым аспектом для успешного проведения журнальных клубов является разбор статей в соответствии с выбранной специализацией учащихся и возможностью применения знаний в различных клинических ситуациях. В русскоязычных странах проведение журнальных клубов в медицинских вузах не является систематическим, а представлено единичными проектами в некоторых медицинских вузах [7, 8]. В настоящее время нет публикаций о структуре образовательных модулей журнального клуба, а также исследований, оценивающих положительное влияние выбранного формата на развитие критических навыков участников — будущих врачей в русскоязычных странах.

В феврале 2020 г. на базе лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний (ЛКФАС) Института фармакологии им. А. В. Вальдмана ПСБГМУ им. И. П. Павлова стартовал инициативный проект, включающий в себя ежемесячные собрания журнального клуба с докладами и их обсуждением на английском языке для всех заинтересованных в научных биомедицинских исследованиях лиц, преимущественно медицинских студентов. С целью формирования представлений о возможности проведения журнального клуба и применения данного формата в качестве дополнительной формы обучения была проведена промежуточная оценка опыта проведения и участия в журнальном клубе. Ниже представлено описание организационного процесса, выявление недостатков и возможностей для дальнейшего усовершенствования данного инструмента обучения и оценки его эффективности в будущем в качестве важного компонента в системе медицинского образования.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Целью работы созданного ЛКФАС стало обсуждение статей различной тематики из области психического здоровья, аддиктологии и

сопутствующих заболеваний. В мае 2020 г. был проведен онлайн-опрос с целью оценки первого опыта участия в заседаниях журнального клуба. Ниже представлено описание организационных аспектов проведения заседаний, методика для оценки опыта участников и результаты промежуточного анализа.

**Целевая аудитория.** Студенты старших курсов медицинского вуза, а также аспиранты, интерны, ординаторы, практикующие врачи и научные сотрудники.

**Задачи журнального клуба.** Выделены следующие задачи заседаний журнального клуба:

- 1) повысить осведомленность студентов о важных проблемах здравоохранения;
- 2) обучить навыкам критического мышления при оценке результатов исследований для их дальнейшего применения в клинической практике и научной деятельности;
- 3) повысить компетентность студентов в вопросах доказательной медицины;
- 4) способствовать приобретению навыков научной презентации и дискуссии на английском языке.

**Формат.** Заседания проводились 1–2 раза в месяц и по продолжительности занимали около 1 ч. В связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой, с марта 2020 г. встречи проводились на онлайн-платформе (ZOOM). К участию приглашались обучающиеся, врачи и молодые ученые Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова и Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева. В среднем на заседаниях участвовали около 10 человек. Любой желающий мог быть докладчиком, что согласовывалось с координатором журнального клуба. Мероприятие состояло из двух основных частей – презентации статьи и интерактивной дискуссии. По желанию докладчика дискуссия проводилась либо во время доклада, либо после представления статьи.

**Координация.** Координатором журнального клуба выступал научный сотрудник ЛКФАС (М.В.В.), в обязанности которого входили помочь с выбором статьи для разбора и с подготовкой презентации, организация мероприятия, а также проведение видеозаписи журнального клуба. Помощником координатора являлся студент (М.Д.И.), в обязанности которого входили рассылка электронного письма с деталями мероприятия предполагаемым участникам и полной версией статьи для разбора, контроль за размещением рекламы о журнальном клубе на сайте института, а также на социальных платформах.

**Выбор темы для разбора.** Докладчику предоставлялась возможность самостоятельно выбрать статью для доклада. Основными требованиями к выбору научной публикации были следующие:

1) дата публикации статьи не ранее 2017 г. (в течение последних трех лет до заседания);

2) исследование посвящено актуальным темам в области общественного здоровья, наркологии и ВИЧ-инфекции. Также для участия приглашались эксперты (врачи, научные сотрудники) для дополнительного освещения темы статьи.

**Подготовка к журнальному клубу.** В соответствии с принципами обучения взрослых, для подготовки к презентации докладчикам рекомендовалось использовать соответствующие ресурсы, включая «Руководство по чтению медицинской литературы: как практиковать медицину, основанную на доказательствах» [9], «Глоссарий методологических терминов» [10] и «Как читать статью» [11]. Кроме того, использовали специальные инструкции с рекомендованными вопросами для критического анализа статьи, разработанные на основании рекомендаций учебников о доказательной медицине [12] и переведенные на русский язык. Также будущим докладчикам было рекомендовано просмотреть видеозаписи предыдущих журнальных клубов для ознакомления с предлагаемой структурой доклада, размещенные на сайте университета.

**Регистрация участников.** Объявление о проведении журнального клуба публиковалось на сайте ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, на сайте кафедры фармакологии, а также в социальных сетях (Instagram ПСПбГМУ, группа «В контакте» кафедры фармакологии). С целью защиты участников на онлайн-пространстве от потенциальной угрозы кибератаки всем желающим предлагалось зарегистрироваться онлайн, заполнив анкету. За сутки до заседания клуба зарегистрированным участникам на указанный электронный адрес было отправлено приглашение-напоминание с необходимой информацией для подключения к ZOOM-конференции. Все электронные почты участников в последующем использовались для массовой рассылки о предстоящих заседаниях.

**Структура презентации.** Структура доклада не регламентировалась. Как правило, доклад был представлен в соответствии с разделами статьи: актуальность исследования, научная гипотеза, описание материалов и методов, полученные результаты и их интерпретация, сопоставление с предыдущими исследованиями, основные выводы. В заключении представлялись наиболее критические аспекты, включая ограничения дизайна и методологии исследования, сильные и слабые стороны при презентации полученных данных и их интерпретации, а также направления для будущих исследований в данной области. Кроме того, обсуждалась роль локального контекста результатов исследования и возможные пути применения полученных знаний в клинической практике в России.

**Опрос участников.** С целью предварительной оценки опыта участия в журнальном клубе был

разработан онлайн-опросник для оценки следующих субъективных параметров:

1) удовлетворенность участников-слушателей деятельностью и организацией журнального клуба, а также ответами, полученными в ходе проведения заседаний журнального клуба;

2) удовлетворенность участников-докладчиков;

3) оценка характеристик журнального клуба: актуальность выбора научных проблем, предпочтаемый вариант проведения заседаний;

4) мотивационные и поведенческие характеристики: причины участия, подготовка, оценка важности и пользы посещения журнального клуба для медицинского образования и научной работы;

5) оценка эффективности журнального клуба для индивидуального развития.

Сбор данных был анонимным и добровольным и проходил в два этапа. Первый этап заключался в сборе данных после каждого проведенного собрания. С этой целью использовали краткий полу-структурированный онлайн-опросник, созданный в программе «SurveyMonkey». Опросник включал в себя два закрытых вопроса («В целом насколько Вы довольны собранием?», с вариантами ответов «Совсем не понравилось», «Есть проблемы», «Все хорошо»; «Подходит ли Вам время проведения встречи?» с вариантами ответа «Да, подходит», «Еще не знаю» «Нет [при выборе этого варианта участнику предлагалось написать свой вариант]») и три открытых вопроса о предложениях по улучшению организации собраний («Что необходимо убрать/добавить/изменить?»).

Второй этап включал в себя расширенный полу-структурированный онлайн-опросник, который предлагался для заполнения всем зарегистрированным участникам ( $n=66$ ). Опросник состоял из 31 вопроса для оценки социodemографических характеристик участников и опыта участия в журнальном клубе в качестве докладчика и (или) слушателя. Для ответов на вопросы для оценки удовлетворенности предлагалось использовать шкалу Лайкера от 1 («Совсем неудовлетворительно») до 5 («Удовлетворительно»). В вопросах для оценки согласия с предлагаемыми утверждениями (например, для оценки важности журнального клуба) предлагалась шкала Лайкера от 1 («Абсолютно не согласен(на)») до 5 («Абсолютно согласен(на)»). Дополнительно посредством открытых вопросов собрана информация о причинах низкой удовлетворенности или неудовлетворенности и рекомендациях по улучшению организации и эффективности проведения журнального клуба. Оба опросника заполнялись зарегистрированными участниками, на электронную почту которых была отправлена ссылка с опросником.

Анализ полученных количественных данных осуществляли в «Microsoft Excel» с применением методов описательной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Характеристики журнального клуба.* С февраля по май 2020 г. проведено семь журнальных клубов, из них шесть проведено онлайн, в режиме видеоконференций на платформе ZOOM (в связи с эпидемиологической обстановкой, вызванной COVID-19). На заседаниях журнального клуба рассматривались статьи из журналов: «AIDS patient care and STDs» (Impact-factor: 3,7 (2018)), «JAMA Internal Medicine» (20,8), «Scientific Reports» (4,0), «The New England Journal of Medicine» (70,7), «Drug and alcohol review» (2,8), «Journal of Addiction Research & Therapy» (0,4), «Journal of Psychiatric Research» (3,9). Большинство статей находятся в открытом доступе. Исследования, описанные в статьях, посвящены изучению следующих тем: фармакотерапия, аддиктивные расстройства (зависимость от каннабиса и алкоголизм) и инфекционные заболевания (COVID-19); мобильные технологии для обеспечения приверженности к доконтактной профилактике ВИЧ-инфекции; методика CRISPR в лечении ВИЧ-инфекции; применение психотерапии в медицинских целях; патогенетическая связь между микробной транслокацией и депрессией на ранних сроках беременности. Докладчиками выступали студенты III – VI курсов ПСПБГМУ им. И. П. Павлова.

*Результаты краткого опросника после каждого журнального клуба.* Общее число анкет составило 14. Большинство участников (71 %) были удовлетворены, остальные участники ( $n=4$ ) были не полностью удовлетворены проведением журнального клуба. Предложения по изменению организации журнального клуба можно увидеть на рис. 1. Под изменением структуры предполагалось улучшение организации вопросов дискуссии по структурным частям статьи и увеличение времени на дискуссию за счет сокращения доклада. Также были предложены изменения на этапе подготовки докладчика к выступлению, например, подготовка докладчиком «краткого резюме на русском языке, чтобы заинтересовать читателей чтением английских текстов» и предоставление «напитков и еды, чтобы создать более дружелюбную атмосферу» (данний комментарий был предложен после первого журнального клуба, который был проведен в очной форме).

*Результаты расширенного опросника.* Из 66 участников, которым было выслано приглашение заполнить расширенный опросник, 10 (15 %) полностью его заполнили. Расширенный онлайн-опросник (на платформе Google Forms) заполнялся анонимно теми, кто хотя бы один раз посещал мероприятие журнального клуба.

1. Характеристика участников. Социodemографическая характеристика участников журнального клуба, заполнивших расширенный опросник ( $n=10$ ), приведена в таблице. Средний возраст составил около 25 лет (стандартное отклонение:

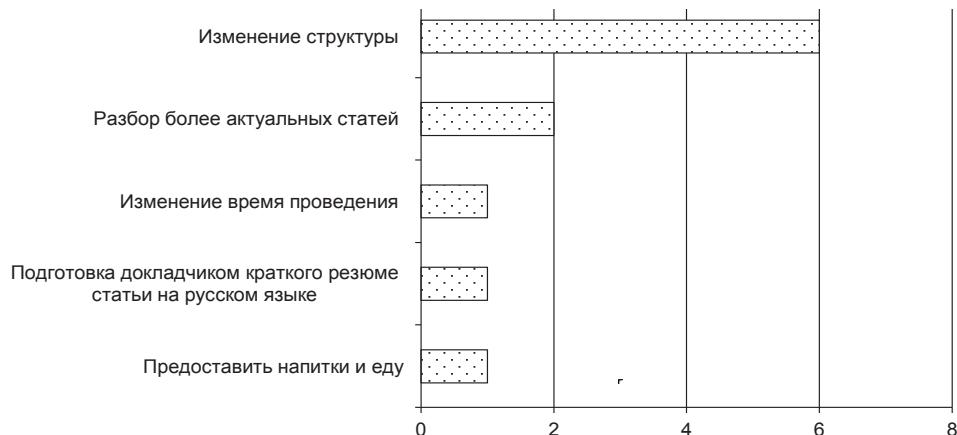


Рис. 1. Предложения по изменению журнального клуба

Fig. 1. Suggestions for changing the journal club

**Характеристика участников (n=10)****Characteristics of participants (n=10)**

Показатель	Значение
Возраст, лет, среднее (СО)	24,7 (1,6)
Женский пол, n	7
Образование участников, n:	
студент III – IV курса	4
студент V – VI курса	3
научный сотрудник	2
врач	1
Место работы или учебы, n:	
ПСПбГМУ им. И. П. Павлова	7
НМИЦ ПН им В. М. Бехтерева	2
Городская больница	1
Число заседаний журнального клуба, n:	
≥4	7
3	1
2	2

П р и м е ч а н и е: СО – стандартное отклонение.

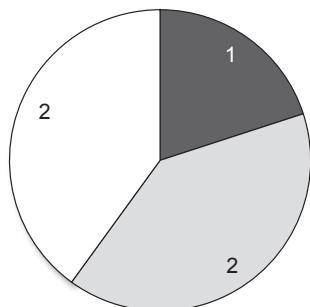
1,6), из них 30 % – женского пола. Основная аудитория состояла из студентов III – VI курсов (70 %) ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, 30 % участников являлись научными сотрудниками и врачами в других медицинских учреждениях Санкт-Петербурга, включая НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева (n = 2) и Городскую больницу (n = 1). По данным опроса, 70 % участников присутствовали на четырех и более журнальных клубах. В роли докладчика на выступала половина опрошенных.

2. Опыт участников-докладчиков. Все докладчики (n = 5) были удовлетворены процессом подготовки презентации с куратором. Среди недостатков при подготовке к журнальному клубу совместно с куратором отмечено, что куратор не предоставил информацию о необходимости прочтения протокола исследования, на основании которого написана статья (n = 1). В 60 % случаев докладчики выбирали тему совместно с куратором, в остальных – куратор самостоятельно выбирал тему. Участники в разной степени удовлетворены своим выступлением (рис. 2). Были выявлены следующие причины недостаточной удовлетворенно-

сти: низкий уровень владения английским языком, недостаток развития навыка презентации и знаний в узкоспециализированных темах.

3. Опыт участников-слушателей. *Формат журнального клуба:* опрос продемонстрировал, что наиболее предпочтительным методом проведения журнального клуба является онлайн-конференция (80 %), по сравнению с традиционным форматом проведения очных встреч (10 %) и традиционным форматом в сочетании с возможностью просмотреть видеозапись позже (10 %).

*Причины участия:* на вопрос о причинах участия в журнальном клубе наиболее популярными ответами (>50 % ответов) были следующие: «Приобрести навыки критического мышления и анализа научных статей» (90 %), «Внедрить привычку периодического чтения англоязычной научной литературы» (80 %), «Быть в курсе научных новостей в медицине» (60 %), «Узнать что-то полезное для своей клинической практики» (60 %), «Узнать больше о методах эпидемиологии/биостатистики» (50 %) и «Улучшить навыки презентации» (50 %). Среди других причин были любопытство (40 %), возмож-



- Абсолютно не удовлетворен(а)
- Не удовлетворен(а)
- Нейтрально
- Удовлетворен(а)
- Абсолютно удовлетворен(а)

Рис. 2. Удовлетворенность докладчиков своим выступлением

Fig. 2. Satisfaction of the speakers with their performance

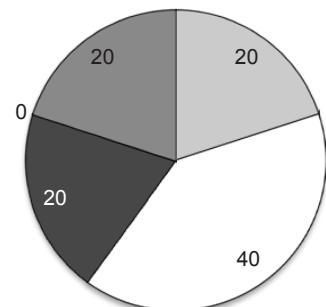
ность встретиться с коллегами (30 %) и улучшение навыков владения английским языком (10 %).

**Актуальность выбора тем:** на вопрос, соответствует ли журнальный клуб актуальным вопросам здоровья и здравоохранения или медицинским вопросам, по шкале от 1 до 5 были даны следующие ответы: 60 % согласны, 20 % абсолютно не согласны и 20 % выбрали «Нейтрально» (рис. 3).

**Подготовка к журнальному клубу:** большинство (70 %) участников всегда готовились к журнальному клубу при участии в качестве слушателя. Основной причиной отсутствия подготовки к собранию был недостаток временного ресурса. Кроме того, все участники считают, что для подготовки было бы полезно использовать руководство или инструкцию, где подробно описывается структура статьи и план для критического анализа статьи (рис. 4).

**Восприятие пользы от участия в журнальном клубе:** почти все опрошенные (90 %) считают, что посещение журнального клуба важно и полезно для медицинского образования, 1 человек ответил «Абсолютно не согласен». Все опрошенные согласились, что участие в журнальном клубе помогает понять, как провести свое научное исследование, подготовить диссертационную работу или написать свою статью (40 % «Абсолютно согласен[на]», 50 % «Согласен[на]» и 10 % «Нейтрально»), и отметили, что посещение журнального клуба повлияло на желание читать научные статьи на данную тему (10 % «Абсолютно согласен[на]», 60 % «Согласен[на]», 30 % «Нейтрально»).

**Удовлетворенность участников:** все участники были удовлетворены ответами на вопросы (докладчиком/приглашенными экспертами/куратором) (100 % дали оценку 4 и 5 (из 5)), и 90 % дали такую же оценку организации журнального клуба. В целом 100 % участников были удовлетворены проведением всех собраний, на которых они присутствовали.



- Абсолютно согласны
- Согласны
- Нейтрально
- Не согласны
- Абсолютно не согласны

Рис. 3. Актуальность выбора тем вопросов здоровья и здравоохранения или медицинских вопросов

Fig. 3. Relevance of topic choices to health and health care issues, or medical issues

**Эффективность журнального клуба:** преимущественно участники согласились (ответили «4» (согласен[на]) или «5» (абсолютно согласен[на])) с утверждениями о том, что журнальный клуб способствует получению знаний о методологии и интерпретации результатов научных исследований (70 %), положительно влияет на развитие навыков владения медицинским английским языком (80 %), на способность критически оценивать статьи и расширяет знания о научных исследованиях (60 %). Однако в меньшей степени участники соглашались с утверждением, что участие в журнальном клубе позволяет формировать привычки чтения и анализа научных статей (30 %). Некоторые участники добавили, что посещение собраний и выступление в роли докладчика изменило их образ мышления («Стала иначе смотреть на раздел „Материалы и методы“, более осознанно, и [стала] стараться найти изъяны в исследовании») и помогло бороться со страхами («Не так страшно высказывать свое мнение») и изменило образ жизни («В привычку входит»).

Опрошенные высказали следующие предложения для улучшения работы журнального клуба: проведение заседаний по типу структурированных дебатов, в которых, помимо докладчика, участвуют два оппонента, которые в конце доклада представляют достоинства и недостатки статьи, так как это «оживляет дискуссию, гарантирует, что большинство прочитает статью»; внедрить систему вознаграждения (например, предоставление дополнительных баллов, которые способствуют повышению шансов при поступлении в ординатуру или при получении стипендии) с целью усиления мотивации активного участия в дискуссии журнального клуба.

Результаты предварительного опроса показали, что в целом участники-слушатели удовлетворены деятельностью и организацией журнального

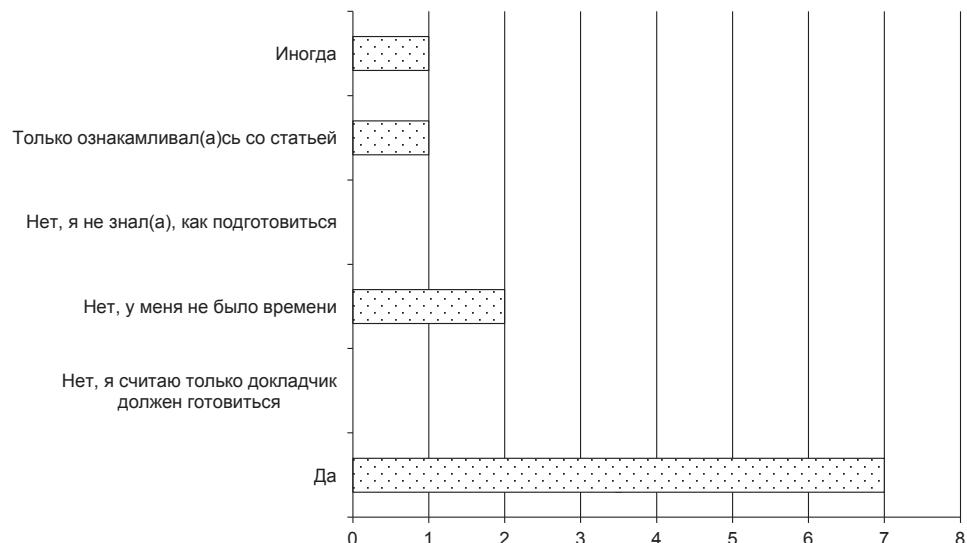


Рис. 4. Отношение участников к подготовке к журнальному клубу

Fig. 4. Participants' attitudes toward preparation for the journal club

клуба, однако также были выявлены проблемы, на которые необходимо обратить внимание для достижения цели и задач журнального клуба. Во-первых, некоторые участники указали на проблему «неактуальности» выбранных статей, что, вероятно, приводило к низкой заинтересованности и неактивному участию в дискуссии. Для решения данной проблемы в будущем необходимо проведение опроса участников для понимания наиболее интересных для разбора тем, а также формирования четких целей обучения для каждого заседания. Вторая выявленная проблема — это низкая активность слушателей во время и после доклада, что значимо влияет на эффективность обучения в процессе заседания. Вероятно, предложенный вариант проведения заседаний в формате структурированных дебатов также позволит сделать журнальный клуб более информативным и интересным для слушателей, а также может способствовать развитию навыков аргументации при принятии решений в будущей клинической практике. Кроме того, такой формат проведения позволяет усилить вовлеченность участников [13], а элемент конкуренции позволяет создать группы единомышленников, что приводит к более активному участию людей как группы [14]. Необходимо принять во внимание предложение о введении дополнительных баллов в качестве поощрения за активность на журнальном клубе, которые влияют на отдельный вид стипендии, выдаваемой за достижения студента в различных сферах деятельности университета. Предыдущие исследования эффективности журнального клуба показывают перспективность данной меры [3].

При анализе ответов участников-докладчиков была выявлена высокая удовлетворенность работой с куратором, однако докладчики реже были удовлетворены выступлением, по некоторым

причинам: низкий уровень знаний английского языка, недостаток навыка презентации и теоретических знаний в узкоспециализированных темах. Предположительно, выявленные причины низкой удовлетворенности могут исчезать при регулярном посещении заседаний и проведении семинаров на различные теоретические темы, например, о дизайнах научных исследований и основ биостатистики. Все участники были удовлетворены проведением всех журнальных клубов, на которых они присутствовали. Однако это также может означать, что «неудовлетворенные» участники перестали посещать журнальные клубы и не заполняли данные опросники.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, относительно небольшое число заполненных анкет, что может приводить к недостаточному представлению о проблемах при организации журнального клуба и ошибочной интерпретации полученных данных. Предполагается, что анкеты заполняли наиболее вовлеченные в работу журнального клуба участники, что приводит к вероятности возникновения ошибки выборки (selection bias). Однако несмотря на то, что известно число зарегистрированных участников для получения приглашения на журнальный клуб ( $n = 66$ ), невозможно рассчитать точную пропорцию числа людей, принявших участие в заседаниях, к числу людей, принявших участие в опросе. Большинство зарегистрированных ( $n = 66$ ) ни разу не посещали журнальный клуб (в среднем на заседаниях присутствовали около 10 человек, 7 из которых посещали заседания многократно). Таким образом, мы предполагаем, что в опросе участвовали те, кто посещал заседания и кто был способен более полно оценить свой опыт. Следовательно, мы не можем сделать вывод о низкой частоте участия в опросе, однако опрос не позволяет в полной мере оценить

барьеры для регулярного участия в журнальном клубе среди других зарегистрированных, но не принявших участие в опросе. Во-вторых, несмотря на усилия организаторов, сотрудники университета и эксперты, как правило, не присутствовали на заседаниях, что также могло снизить ценность образовательного мероприятия.

Будущие заседания журнального клуба необходимо планировать с учетом факторов, обуславливающих эффективность образовательного мероприятия, включая:

1) четкое обозначение предмета обучения на каждом заседании [15];

2) формирование небольших групп участников и распределение основных ролей, включая докладчика и двух оппонентов;

3) соблюдение принципов обучения для взрослых, включая применение руководств и рекомендаций, где описаны основные ключевые аспекты для критического анализа статей и подготовки к докладу [15];

4) применение мер для поощрения активного участия (например, бесплатная еда и напитки, дополнительные баллы) [3].

Кроме того, необходимо учитывать факторы, снижающие эффективность заседаний, включая отсутствие теоретической подготовки основам проведения исследований и биостатистики, нерегулярное присутствие экспертов, отсутствие административной поддержки (например, помочь в проведении кампаний по распространению информации о журнальном клубе и формированию положительного отношения к данной форме образования). В целом журнальный клуб может применяться как инструмент образования для развития у студентов практических навыков в области доказательной медицины. Ресурсы, разработанные в ходе организации журнального клуба на базе ЛКФАС, могут быть применены в других клинических образовательных программах.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность Э. Э. Звартая, Е. В. Вербицкой, А. Ю. Беспалову, Н. А. Сиваковой, О. Г. Беловой, В. Г. Боровской, Е. А. Проценко, Отделу по связям с общественностью Первого медицинского университета им. акад. И. П. Павлова и Бостонскому медицинскому центру (BMC Care Unit).

### Acknowledgements

The authors are grateful to E. E. Zvartau, E. V. Verbitskaia, A. Yu. Bespalov, N. A. Sivakova, O. G. Belova, V. G. Borovskaia, E. A. Protsenko, Department of Public Relations of Pavlov University and Boston Medical Center.

### 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. Lee A. G., Boldt H. C., Golnik K. C. et al. Using the journal club to teach and assess competence in practice-based learning and improvement: A literature review and recommendation for implementation. Survey of Ophthalmology. – 2005. – Vol. 50, № 6. – P. 542–548.
2. Linzer M. The journal club and medical education: Over one hundred years of unrecorded history // Postgraduate Medical Journal. – 1987. – Vol. 63, № 740. – P. 475–458.
3. How to run an effective journal club: A systematic review / Y. Deenadayalan, K. Grimmer-Somers, M. Prior, S. Kumar // Journal of Evaluation in Clinical Practice. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 898–911.
4. What are the effects of teaching evidence-based health care (EBHC). Overview of systematic reviews. / T. Young, A. Rohwer, J. Volmink, M. Clarke // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 1.
5. Kelly A. M., Cronin P. Setting Up. Maintaining and Evaluating an Evidence Based Radiology Journal Club. The University of Michigan Experience // Academic Radiology. – 2010. – Vol. 17, № 9. – P. 1073–1078.
6. Burstein J. L., Hollander J. E., Barlas D. Enhancing the value of journal club: Use of a structured review instrument // American Journal of Emergency Medicine. – 1996. – Vol. 14, № 6. – P. 561–563.
7. Труфанов Е. А., Свиридова Н. К., Парникоза Т. П. и др. Журнальный Неврологический Клуб. Цереброваскулярные заболевания: заболеваемость, смертность, факторы риска, диагностика и лечение // Східно-європейський неврологічний журнал. – 2016. – Т. 4. – С. 17–22.
8. Ярушкина И. С., Глистанкова Д. Д., Хворостъянова А. А. Журнальный клуб, как проект по развитию научной осведомленности среди студентов на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова // Материалы XVI Съезда молод. науч. об-в мед. и фармацевт. вузов России и стран СНГ. – 2019. – С. 169–171.
9. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice / G. Guyatt, D. Rennie, M. O. Meade, D. J. Cook D. J. – 3rd ed. – 2015.
10. JAMAEvidence. JAMAEvidence Glossary.
11. Slawson D. C. How to Read a Paper: The Basics of Evidence Based Medicine // BMJ. – 1997. – Vol. 315, № 7112. – P. 891.
12. Evidence-Based Medicine E-Book: How to Practice and Teach EBM / S. E. Straus, P. Glasziou, W. S. Richardson, R. B. Haynes // Elsevier Health Sciences. – 2018.
13. Antonoff M. B., Nguyen T. C., Luc J. G. Y. et al. A Structured, Debate-Style Cardiothoracic Surgery Journal Club for Trainee Acquisition and Application of Seminal Literature // MedEdPORTAL. – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 1–7.
14. Rand D. G., Nowak M. A. Human cooperation. Trends in Cognitive Sciences. – 2013. – Vol. 17, № 8. – P. 413–425.

15. Hartzell J. D., Veerappan G. R., Posley K. et al. Resident run journal club: A model based on the adult learning theory // Medical Teacher. – 2009. – Vol. 31, № 4.

## REFERENCES

1. Lee A. G., Boldt H. C., Golnik K. C., Arnold A. C., Oetting T. A., Beaver H. A. et al. Using the journal club to teach and assess competence in practice-based learning and improvement: A literature review and recommendation for implementation // Survey of Ophthalmology. 2005;50(6): 542–548.
2. Linzer M. The journal club and medical education: Over one hundred years of unrecorded history // Postgraduate Medical Journal. 1987;63(740):475–458.
3. Deenadayalan Y., Grimmer-Somers K., Prior M., Kumar S. How to run an effective journal club: A systematic review // Journal of Evaluation in Clinical Practice. 2008;14(5):898–911.
4. Young T., Rohwer A., Volmink J., Clarke M. What are the effects of teaching evidence-based health care (EBHC)? Overview of systematic reviews // PLoS ONE. 2014;9(1).
5. Kelly A. M., Cronin P. Setting Up, Maintaining and Evaluating an Evidence Based Radiology Journal Club. The University of Michigan Experience // Academic Radiology. 2010;17(9):1073–1078.
6. Burstein J. L., Hollander J. E., Barlas D. Enhancing the value of journal club: Use of a structured review instrument // American Journal of Emergency Medicine. 1996;14(6): 561–563.
7. Trufanov E. A., Sviridova N. K., Parnikoza T. P., Dovgiy I. L., Chuprina G. N., Sulik R. V. Sereda V. G. Khanenko N. V. Cherednichenko T. V. et al. Zhurnalnyy Nevrologicheskiy Klub. Tserebrovaskulyarnyye zabolevaniya: zabolevayemost. smertnost. faktory riska. diagnostika i lecheniye // Skhidno-evropeyskiy nevrologichniy zhurnal. 2016;4:17–22.
8. Yarushkina I. S., Glistenkova D. D., Khvorostianova A. A. Zhurnalnyy klub. kak proyekt po razvitiyu nauchnoy osvedomlennosti sredi studentov na baze Pervogo Sankt-Peterburgskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta imeni akad. I. P. Pavlova // Materialy XVI Syezda molodezhnykh nauchnykh obshchestv meditsinskikh i farmatsevticheskikh vuzov Rossii i stran SNG. 2019;169–171. (In Russ.)
9. Guyatt G., Rennie D., Meade M. O., Cook D. J. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 3rd ed. 2015.
10. JAMAEvidence. JAMAEvidence Glossary.
11. Slawson D. C. How to Read a Paper: The Basics of Evidence Based Medicine // BMJ. 1997;315(7112):891.
12. Straus S. E., Glasziou P., Richardson W. S., Haynes R. B. Evidence-Based Medicine E-Book: How to Practice and Teach EBM. Elsevier Health Sciences, 2018.
13. Antonoff M. B., Nguyen T. C., Luc J. G. Y., Fowler C. S., Aultman Becker A., Eisenberg S. B. et al. A Structured, Debate-Style Cardiothoracic Surgery Journal Club for Trainee Acquisition and Application of Seminal Literature // MedEdPORTAL. 2016;12(1):1–7.
14. Rand D. G., Nowak M. A. Human cooperation // Trends in Cognitive Sciences. 2013;17(8):413–425.
15. Hartzell J. D., Veerappan G. R., Posley K., Shumway N. M., Durning S. J. Resident run journal club: A model based on the adult learning theory // Medical Teacher. 2009;31(4).

## Информация об авторах

**Ирхина Марина Денисовна**, врач — терапевт участковый, Городская поликлиника № 104 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8569-842; **Ветрова Марина Владиславовна**, научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9698-0327.

## Information about authors

**Irikhina Marina D.**, General Practitioner, District Doctor, City Polyclinic № 104 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8569-842; **Vetrova Marina V.**, Research Fellow of the Laboratory of Clinical Pharmacology of Addictive Conditions, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9698-0327.



Оригинальные работы / Original papers

© СС ① Коллектив авторов, 2021

УДК 616-056.52-089-053.9

DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-81-85

**К. А. Анисимова\*, Л. И. Давлетбаева, С. Г. Баландов, Д. И. Василевский**

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

## ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Поступила в редакцию 30.09.2020 г.; принята к печати 25.02.2022 г.

### Резюме

**Цель** — повышение эффективности и безопасности хирургического лечения у пациентов с морбидным ожирением пожилого возраста.

**Методы и материалы.** В исследование включены 20 больных в возрасте от 60 до 69 лет. Для оценки коморбидности пациентов и риска развития осложнений оперативного вмешательства использовали следующие шкалы и индексы: Шкала оценки риска летальности в бариатрической хирургии OS-MRS, Индекс коморбидности Charlson, Шкала Caprini, Шкала HAS-BLED.

**Результаты.** Течение послеоперационного периода у пациентов пожилого возраста с морбидным ожирением было гладким у 17 (85 %) человек и не отличалось от такового у пациентов среднего возраста при условии тщательного предоперационного обследования и подготовки. Наибольшее влияние на результат бариатрической операции оказывали факторы исходного коморбидного фона и продолжительность операции.

**Заключение.** Бариатрические операции у пациентов пожилого возраста с морбидным ожирением должны проводиться с учетом тщательного отбора, обследования и оценки риска неблагоприятного исхода в условиях специализированного хирургического центра многопрофильного стационара.

**Ключевые слова:** морбидное ожирение, хирургическое лечение ожирения, бариатрическая хирургия, метаболическая хирургия, послеоперационные осложнения

**Для цитирования:** Анисимова К. А., Давлетбаева Л. И., Баландов С. Г., Василевский Д. И. Оценка факторов риска бариатрических операций у пациентов пожилого возраста с морбидным ожирением. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2021;28(4):81 – 85. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-81-85.

\* Автор для связи: Кристина Александровна Анисимова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru.

**Kristina A. Anisimova\*, Leysan I. Davletbaeva, Stanislav G. Balandov, Dmitriy I. Vasilevsky**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## EVALUATION OF RISK FACTORS FOR BARIATRIC SURGERY IN ELDERLY PATIENTS WITH MORBID OBESITY

Received 30.09.2020; accepted 25.02.2022

### Summary

The objective was to improve the efficiency and safety of surgical treatment in elderly patients with morbid obesity.

**Methods and materials.** The study included 20 patients with morbid obesity aged 60 to 69 years. The following scores and indices were used to assess the comorbidity of patients and the risk of complications from surgery: OS-MRS, Charlson comorbidity index, Caprini score, HAS-BLED score.

**Results.** The course of the postoperative period in elderly patients with morbid obesity was smooth in 17 (85 %) people and did not differ from that in middle-aged patients, subject to careful preoperative examination and preparation. The factors of the initial comorbid background and the duration of the operation had the greatest influence on the result of bariatric surgery.

**Conclusion.** Bariatric surgery in elderly patients with morbid obesity should be carried out taking into account careful selection, examination and assessment of the risk of adverse outcome in a specialized surgical center of a multidisciplinary hospital.

**Keywords:** morbid obesity, surgical treatment of obesity, bariatric surgery, metabolic surgery, postoperative complications

**For citation:** Anisimova K. A., Davletbaeva L. I., Balandov S. G., Vasilevsky D. I. Evaluation of risk factors for bariatric surgery in elderly patients with morbid obesity. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):81–85. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-81-85.

\***Corresponding author:** Kristina A. Anisimova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение сегодня приобретает характер пандемии, ассоциированной со значительно возрастающим риском заболеваемости и смертности. Вместе с этим число людей пожилого возраста (старше 60 лет) растет быстрее по сравнению с какой-либо другой возрастной группой. По данным ВОЗ, ожидается, что к 2050 г. число людей старше 60 лет удвоится [1–3].

В настоящее время главной возможностью радикального лечения пациентов с морбидным ожирением являются бariatрические операции. В свою очередь, старение населения сопровождается пропорциональным ростом коморбидности – независимого фактора, существенно влияющего на прогноз течения послеоперационного периода и риск развития осложнений, что нередко приводит к отказу от оперативного лечения [3–8].

У пациентов старше 60 лет показания к оперативному лечению рекомендуется рассматривать

индивидуально, что соответствует Национальным клиническим рекомендациям. Поэтому все более актуальным становится изучение прогноза развития осложнений бariatрических операций с целью управления уровнем риска и повышения эффективности и безопасности хирургического лечения у пациентов пожилого возраста с морбидным ожирением [3, 4, 9, 10].

**Цель** – повышение эффективности и безопасности хирургического лечения у пациентов пожилого возраста с морбидным ожирением.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование включены 20 больных в возрасте от 60 до 69 лет, оперированных в Центре хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в период с января 2019 г. по декабрь 2021 г. Среди пациентов доминировали женщины (16 человек) – 80 % от общего числа.

Таблица 1

Структура сопутствующих патологий у исследуемых пациентов

Table 1

Structure of concomitant pathologies in the studied patients

Сопутствующее заболевание	Абс. число	%
Артериальная гипертензия	20	100
Атеросклероз	10	50
Дислипидемия	20	100
Ишемическая болезнь сердца	4	20
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	1	5
Инфаркт миокарда в анамнезе	2	10
Хроническая обструктивная болезнь легких	4	20
Синдром обструктивного апноэ сна	8	40
Сахарный диабет II типа	12	60
Хроническая болезнь почек	13	65
Мочекаменная болезнь	1	5
Гиперурикемия	11	55
Гепатомегалия	20	100
Хроническая сердечная недостаточность	2	10
Венозные тромбоэмбологические осложнения (ВТЭО) в анамнезе	3	15
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	6	24
Впервые выявленная тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии неизвестной давности	2	10
Гонартроз	8	40
Коксартроз	12	60

Таблица 2

## Оценка риска послеоперационной летальности в зависимости от числа баллов по шкале OS-MRS

Table 2

## Assessment of the risk of postoperative mortality depending on the number of points on the OS-MRS

Группа риска	Сумма баллов	Прогнозируемая послеоперационная летальность, %	Абс. число	%
A (низкий риск)	0 – 1	0,3	0	0
B (средний риск)	2 – 3	1,7	14	70
C (высокий риск)	4 – 5	3,2	6	30

Таблица 3

## Оценка смертности в зависимости от числа баллов Индекса коморбидности Charlson

Table 3

## Assessment of mortality depending on the number of points in the Charlson Comorbidity Index

Сумма баллов	Прогнозируемая смертность, %	Абс. число	%
0	12	0	0
1 – 2	26	0	0
3 – 4	52	3	15
5 и более	85	17	85

Таблица 4

## Оценка степени риска ВГЭО в зависимости от числа баллов по шкале Caprini в модификации American College of Chest Physicians (ACCP)

Table 4

## Assessment of the degree of risk of VTEC depending on the number of points on the Caprini score as modified by the American College of Chest Physicians (ACCP)

Риск	Общая хирургия, в том числе желудочно-кишечного тракта, урология, сосудистая, торакальная, эндокринная (щитовидная железа)	Абс. число	%
Очень низкий	0	0	0
Низкий	1 – 2	0	0
Умеренный	3 – 4	3	15
Высокий	5 и более	17	85

Таблица 5

## Оценка степени риска кровотечения в зависимости от числа баллов по Шкале HAS-BLED

Table 5

## Assessment of the degree of risk of bleeding depending on the number of points on the HAS-BLED score

Группа риска	Сумма баллов	Абс. число	%
A (низкий риск)	0 – 1	4	20
B (средний риск)	2	8	40
C (высокий риск)	3 – 9	8	40

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: возраст 60 лет и старше; индекс массы тела более 40 кг/м<sup>2</sup>; индекс массы тела 35 – 40 кг/м<sup>2</sup> при имеющихся ассоциированных с ожирением заболеваний; экзогенно-конституциональное ожирение; неэффективность консервативного лечения ожирения.

Распределение пациентов по индексу массы тела было следующим: от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> – 5 (25 %) пациентов, от 40 до 44,9 кг/м<sup>2</sup> – 4 (20 %) пациентов, от 45 до 49,9 кг/м<sup>2</sup> – 6 (30 %) пациентов, от 50 до

54,9 кг/м<sup>2</sup> – 4 (20 %) пациента, от 55 до 59,9 кг/м<sup>2</sup> – 1 (5 %) пациент.

У всех пациентов был метаболический синдром, абдоминальный тип ожирения: среднее значение обхвата талии у мужчин – 136 см, а у женщин – 122 см. Сопутствующие заболевания пациентов, включенных в исследование, отражены в табл. 1.

Предоперационное обследование пациентов проводили в соответствии с междисциплинарными клиническими рекомендациями «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» (2021).

Таблица 6

## Прогностически значимые факторы риска хирургического лечения пациентов пожилого возраста с морбидным ожирением

Table 6

## Prognostically significant risk factors for surgical treatment of elderly patients with morbid obesity

Фактор	Достоверность влияния (р)
Баллы по шкале OS-MRS $\geq 5$	0,28
Баллы Индекса коморбидности Charlson $\geq 7$	0,01
Баллы по Шкале Caprini $\geq 6$	0,14
Баллы по Шкале HAS-BLED $\geq 4$	0,02
Синдром обструктивного апноэ сна, индекс апноэ — гипопноэ $\geq 30$	0,69
Ишемическая болезнь сердца	0,02
Индекс массы тела $\geq 45 \text{ кг}/\text{м}^2$	0,32
Продолжительность операции $\geq 180$ мин	0,01

Для оценки коморбидности пациентов и риска развития осложнений оперативного вмешательства использовали следующие шкалы и индексы: Шкала оценки риска летальности в бariatрической хирургии OS-MRS (табл. 2.), Индекс коморбидности Charlson (табл. 3), Шкала Caprini (табл. 4), Шкала HAS-BLED (табл. 5).

После предоперационной подготовки 14 пациентам была выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка, 4 пациентам — лапароскопическое желудочное шунтирование по Ру. Пациентам с индексом коморбидности Charlson  $\geq 7$  и более и высоким риском неблагоприятного исхода операции по всем используемым шкалам в качестве первого этапа лечения был установлен внутрижелудочный баллон.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов хирургического лечения пациентов пожилого возраста с морбидным ожирением показал, что у большинства (85 %) течение послеоперационного периода было гладким и не отличалось от такового у пациентов среднего возраста при условии тщательного предоперационного обследования и подготовки с участием мультидисциплинарной команды врачей.

В послеоперационном периоде у 3 пациентов развивались следующие осложнения: фибрillation предсердий, гипокоагуляционное кровотечение, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Во всех 3 случаях была эффективна консервативная терапия. Летальных исходов не было.

Наибольшее влияние на результат бariatрической операции оказывали факторы исходного коморбидного фона и продолжительность операции (табл. 6).

Статистический анализ исследуемых факторов показал, что достоверно влияли на частоту послеоперационных осложнений Индекс коморбидности Charlson  $\geq 7$  ( $p = 0,01$ ), число баллов по шка-

ле HAS-BLED  $\geq 4$  ( $p = 0,02$ ), ишемическая болезнь сердца ( $p = 0,02$ ), продолжительность операции  $\geq 180$  мин ( $p = 0,01$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Обязательным условием для оценки риска пациентов пожилого возраста является использование общепризнанных шкал, которые позволяют с высокой долей достоверности прогнозировать частоту послеоперационных осложнений и летального исхода бariatрических операций.

2. Индекс коморбидности Charlson  $\geq 7$  и баллы по шкале HAS-BLED  $\geq 4$  статистически значимо коррелируют с развитием послеоперационных осложнений у пациентов с морбидным ожирением пожилого возраста.

3. Выполнение бariatрических операций у пациентов пожилого возраста с достижением удовлетворительных результатов возможно при соблюдении мультидисциплинарного подхода в условиях специализированного хирургического центра многопрофильного стационара.

### 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. Лескова И. В., Ершова Е. В., Никитина Е. А. и др. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 10. – С. 20–26.
2. Бронникова В. В., Мошков В. И. Рост ожирения: причины, экономические последствия, меры профилактики // Фундаментальные и приклад. исслед. кооператив. сектора экономики. – 2017. – Т. 2. – С. 69–76.
3. Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О. и др. Национальные клинические рекомендации Российского кардиологического общества по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. – 2017. – С. 6–7.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – С. 5–99.
5. Трошина Е. А., Ершова Е. В., Мазурина Н. В. Эндокринологические аспекты бariatрической хирургии // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 50–55.
6. Метаболические эффекты бariatрических операций / К. К. Мирчук, Д. И. Василевский, К. А. Анисимова, Л. И. Давлетбаева // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 20. – С. 99–109.
7. Ершова Е. В., Трошина Е. А. Применение бariatрических операций при сахарном диабете 2 типа: в помощь практическому врачу // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 50–56.
8. Оганов Р. Г., Денисов Е. Н., Симаненков В. И. Клинические рекомендации. Коморбидная патология в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5–56.
9. Яшков Ю. И., Бондаренко И. З., Бутрова С. А. и др. Клинические рекомендации по бariatрической и метаболической хирургии. М., 2014.
10. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». 9-й выпуск // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 1–144.

## Информация об авторах

**Анисимова Кристина Александровна**, врач-хирург, хирургическое отделение № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6042-322X; **Давлетбаева Лейсан Индусовна**, врач-эндоскопист, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3100-1917; **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; **Василевский Дмитрий Игоревич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии факультетской с курсом лапароскопической хирургии и сердечно-сосудистой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7283-079X.

## Information about authors

**Anisimova Kristina A.**, Surgeon, Surgical Department № 2 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6042-322X; **Davletbaeva Leysan I.**, Endoscopist, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3100-1917; **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; **Vasilevskii Dmitriy I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery with Courses of Cardiovascular and Laparoscopic Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7283-079X.

## REFERENCES

1. Leskova I. V., Ershova E. V., Nikitina E. A., Krasnikovskiy V. Ya., Ershova Yu. A., Adamskaya L. V. Ozhirenie v Rossii: sovremennyy vzglyad pod uglom sotsial'nykh problem // Ozhirenie i metabolizm. 2019;16(10):20–26. (In Russ.).
2. Bronnikova V. V., Moshkov V. I. Rost ozhireniya: prichiny, ekonomicheskie posledstviya, mery profilaktiki // Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya kooperativnogo sektora ekonomiki. 2017;(2):69–76. (In Russ.).
3. Shlyakhto E. V., Nedogoda S. V., Konradi A. O. et al. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii Rossiyskogo kardiologicheskogo obshchestva po diagnostike, lecheniyu, profilaktike ozhireniya i assotsirovannykh s nim zabolевaniy. 2017:6–7. (In Russ.).
4. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mel'nicenko G. A. i dr. Mezhdisciplinarnye klinicheskie rekomendacii «Lechenie ozhireniya i komorbidnyh zabolevaniy» // Ozhirenie i metabolizm. 2021;18:5–99. (In Russ.).
5. Troshina E. A., Ershova E. V., Mazurina N. V. Endokrinologicheskie aspekty bariatricheskoy khirurgii // Consilium Medicum. 2019;21(4):50–55. (In Russ.).
6. Mirchuk K. K., Vasilevskiy D. I., Anisimova K. A., Davletbaeva L. I. Metabolicheskie effekty bariatricheskikh operatsiy // Pediatr. 2019;10(20):99–109. (In Russ.).
7. Ershova E. V., Troshina E. A. Primenenie bariatricheskikh operatsiy pri sakharном diabete 2 tipa: v pomoshch' prakticheskому vrachu // Ozhirenie i metabolizm. 2016;13(1):50–56. (In Russ.).
8. Oganov R. G., Denisov E. N., Simanenkov V. I. Klinicheskie rekomendatsii. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2017;16(6):5 – 56.
9. Yashkov Yu. I., Bondarenko I. Z., Butrova S. A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po bariatricheskoy i metabolicheskoy khirurgii. Moscow, 2014. (In Russ.).
10. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. et al. Klinicheskie rekomendatsii «Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom». 9-iy vypusk // Sakharnyy diabet. 2019;22(1):1–144. (In Russ.).

## 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 вертебральной 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 04.05.2022 г. Формат бумаги 60×90<sup>1/8</sup>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 11,75. Тираж 1000 экз. № 52/22.  
РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

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