

# ИЗВѢСТІЯ РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ



Russian Military Medical Academy Reports

ОСНОВАН В 1900  
SINCE

ISSN 2713-2315 (Print)  
ISSN 2713-2323 (Online)



TOM  
VOLUME XLI

НОМЕР  
ISSUE 2

2022

<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>

## УЧРЕДИТЕЛИ

- ФГБВОУ ВО  
«ВМедА им. С.М. Кирова» МО РФ
- ООО «Эко-Вектор»

## ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»  
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,  
Аптекарский переулок, д. 3, литер А,  
помещение 1Н  
e-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)  
WEB: <https://eco-vector.com>

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 194044, Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, д. 6,  
тел.: +7(812) 292-34-84  
факс: +7(812) 329-71-18  
e-mail: [izvestiavmeda@mail.ru](mailto:izvestiavmeda@mail.ru)  
<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>  
Журнал зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций  
ПИ № ФС 77-77760 от 10.02.2020 г.  
Выходит 4 раза в год

## ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию:  
Объединенный каталог «Пресса России»  
<https://www.ppressa-rf.ru>  
подписной индекс  
81571 — на полугодие  
81561 — на год

## OPEN ACCESS

В электронном виде журнал  
распространяется бесплатно — в режиме  
немедленного открытого доступа

## ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals Directory

Оригинал-макет изготовлен  
ООО «Эко-Вектор».  
Ген. директор: Е.В. Щепин  
Выпускающий редактор: Н.Н. Репьева  
Верстка: В.А. Еленин  
Формат 60 × 90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл.-печ. л. 16,5.  
Тираж 500 экз. Цена свободная

ООО «Типография Экспресс В2В».  
191180, Санкт-Петербург,  
наб. реки Фонтанки,  
д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.  
Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ 2-4571-Х.  
Подписано в печать 29.06.2022

© ООО «Эко-Вектор», 2022



## Главный редактор

*Евгений Владимирович Крюков*, академик РАН, докт. мед. наук, профессор,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Заместители главного редактора

*Е.В. Ивченко*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*В.Н. Цыган*, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Военно-медицинская академия  
им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Выпускающий редактор

*А.Е. Коровин*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Редакционная коллегия

*В.Г. Акимкин*, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Центральный научно-исследовательский институт  
эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)  
*С.С. Багненко*, докт. мед. наук, доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия)  
*В.Ф. Беженарь*, докт. мед. наук, профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный университет  
им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)  
*А.Н. Бельских*, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
(Санкт-Петербург, Россия)  
*И.В. Бойков*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*Е.Б. Брусина*, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Кемеровский государственный медицинский  
университет (Кемерово, Россия)  
*А.А. Будко*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинский музей (Санкт-Петербург, Россия)  
*Р.В. Деев*, канд. мед. наук, доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)  
*И.С. Железняк*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*И.С. Захаров*, докт. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*М.В. Захаров*, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*С.Н. Иллариошкин*, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Научный центр неврологии (Санкт-Петербург, Россия)  
*А.В. Карташев*, докт. исторических наук, доцент, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)  
*Е.Ф. Кира*, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ,  
Группа компаний «МЕДСИ» (Москва, Россия)  
*О.В. Ковалишена*, докт. мед. наук, доцент, Приволжский исследовательский медицинский университет  
(Нижний Новгород, Россия)  
*А.В. Козлов*, канд. мед. наук, докт. педагог. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*Б.Н. Котив*, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
(Санкт-Петербург, Россия)  
*П.Е. Крайнюков*, докт. мед. наук, канд. военных наук, доцент, Центральный военный клинический госпиталь  
им. П.В. Мандрыка (Москва, Россия)  
*А.А. Кузин*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*М.В. Лазуткин*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*Д.С. Лебедев*, профессор РАН, докт. мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, Национальный медицинский  
исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)  
*И.В. Литвиненко*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*Р.Г. Макеев*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*Ю.В. Мирошниченко*, докт. фармацевтических наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*О.А. Нагибович*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*А.О. Недошвин*, докт. мед. наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)  
*Д.В. Овчинников*, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*М.М. Одинак*, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, Военно-медицинская  
академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*И.А. Одинцова*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*К.А. Пашков*, профессор РАН, докт. мед. наук, профессор, Московский государственный медико-стоматологический  
университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)  
*Н.В. Полунина*, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
*С.Н. Пузин*, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии  
и реабилитологии (Москва, Россия)  
*С.В. Сазонов*, докт. мед. наук, профессор, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)  
*Е.И. Саканян*, докт. фармацевтических наук, профессор, Центр фармакопей и международного сотрудничества  
Научный центр экспертизы средств медицинского применения (Москва, Россия)  
*А.Б. Селезнев*, канд. мед. наук, доцент, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной  
медицины (Санкт-Петербург, Россия)  
*А.И. Соловьев*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*Н.Д. Ушакова*, докт. мед. наук, профессор, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Россия)  
*А.Я. Фисун*, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
филиал (Москва, Россия)  
*Ю.Р. Ханкевич*, докт. мед. наук, войсковая часть (Санкт-Петербург, Россия)  
*Д.В. Черкашин*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*В.С. Чирский*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*М.А. Шаповалова*, докт. мед. наук, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань, Россия)  
*А.М. Шелепов*, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Военно-медицинская академия  
им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*Д.Л. Шукевич*, докт. мед. наук, профессор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-  
сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)  
*Р.И. Язудина*, докт. фармацевтических наук, профессор, Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

## Отв. секретарь

*Т.И. Копыленкова*, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/RMMArep>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

### FOUNDERS

- S.M. Kirov Military Medical Academy
- Eco-Vector

### PUBLISHER

Address:

3A, Aptekarskiy lane, office 1N,  
Saint Petersburg, 191186, Russia

Tel: +7(812)648-83-60,

FAX: +7(812)312-45-72

e-mail: [nl@eco-vector.com](mailto:nl@eco-vector.com)

<https://journals.eco-vector.com>

### EDITORIAL

Address:

6, Akademika Lebedeva str.,  
Saint Petersburg, 194044, Russia

Tel: +7(812)292-34-84,

FAX: +7(812)329-71-18

e-mail: [izvestiamedia@mail.ru](mailto:izvestiamedia@mail.ru)

<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>

Published 4 times a year

### INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals Directory

Reference to

*Russian Military Medical Academy Reports*  
is mandatory

### Editor-in-Chief

*E.V. Kryukov*, Academician of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

### Deputy Editors-in-Chief

*E.V. Ivchenko*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*V.N. Tsygan*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

### Issuer editor

*A.E. Korovin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

### Editorial board

*V.G. Akimkin*, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

*S.S. Bagnenko*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia)

*V.F. Bezhenar*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Pavlov First St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

*A.N. Bel'skikh*, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*I.V. Boykov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*E.B. Brusina*, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

*A.A. Budko*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Military Medical Museum (Saint Petersburg, Russia)

*R.V. Deev*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, I.I. Mechnikov North-West State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

*I.S. Zakharov*, M.D., D.Sc. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*M.V. Zakharov*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*I.S. Zheleznyak*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*S.N. Illarionov*, Academician of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Scientific Center of Neurology (Saint Petersburg, Russia)

*A.V. Kartashev*, D.Sc. (History), Associate Professor, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

*E.F. Kira*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, MEDSI Group of Companies (Moscow, Russia)

*B.N. Kotiv*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Doctor of the RF, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*O.V. Kovalishena*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

*A.V. Kozlov*, M.D., Ph.D. (Medicine), D.Sc. (Pedagogical), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*P.E. Kravnyukov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, Ph.D. (Military), P.V. Mandryk Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

*A.A. Kuzin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*M.V. Lazutkin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*D.S. Lebedev*, Professor of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

*I.V. Litvinenko*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*R.G. Makiyev*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*Yu.V. Miroshnichenko*, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*O.A. Nagibovich*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*A.O. Nedoshivin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

*D.V. Ovchinnikov*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*M.M. Odinak*, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Doctor of the RF, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*I.A. Odintsova*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*K.A. Pashkov*, Professor of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

*N.V. Polunina*, academician RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, N.I. Pirogov National medical surgical Center (Moscow, Russia)

*S.N. Puzin*, academician RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

*S.V. Sazonov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russia)

*E.I. Sakaryan*, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

*A.B. Seleznev*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine (Saint Petersburg, Russia)

*A.I. Solov'yov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*N.D. Ushakova*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

*A.Ya. Fisun*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy, branch (Moscow, Russia)

*Yu.R. Khankevich*, M.D., Ph.D. (Medicine), Military Unit (Saint Petersburg, Russia)

*D.V. Cherkashin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*V.S. Chirskiy*, Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*M.A. Shapovalova*, M.D., D.Sc. (Medicine), Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

*A.M. Shelepov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russia, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*D.L. Shukevich*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

*R.I. Yagudina*, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russia Health Ministry (Moscow, Russia)

### Executive Secretary

*T.I. Kopylenkova*, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/RMMArep>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher – the Eco-Vector publishing house.

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*В.В. Салухов, Н.И. Волошин, М.И. Шперлинг*

Эффективность применения различных схем системной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами при развитии острого ЛПС-индуцированного повреждения легких в эксперименте ..... 111

*К.П. Раевский, М.В. Соловьев*

Состояние кишечного микробиоценоза и качество жизни у пациентов с заболеваниями щитовидной железы .... 117

*Р.И. Ибрагимов, В.А. Рева*

Временное протезирование магистральных сосудов конечностей: современный опыт и дальнейшие перспективы применения на передовых этапах медицинской эвакуации ..... 127

*Е.А. Тищенко, Е.Е. Фуфаев, О.В. Баринов*

Хирургическое лечение больных с разрывами трахеи ..... 133

*В.А. Просветов, Д.А. Суров, И.В. Гайворонский, В.Т. Нгуен*

Инновационная технология тотальной париетальной перитонэктомии при карциноматозе брюшины ..... 143

*Д.С. Шаповал, В.Т. Дыдышко*

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от уровня мочевого кислоты сыворотки крови ..... 151

*Д.А. Соколов, Д.Ю. Сердюков*

Характеристика метаболического профиля и состояние сосудистой стенки у мужчин с метаболически нейтральным ожирением ..... 163

*А.В. Ковалев, А.С. Поляков*

Качество жизни при железодефицитных состояниях у женщин молодого возраста ..... 169

*А.С. Измуханов, В.А. Рейза*

К вопросу об основных предикторах развития острой задержки мочи при инфаркте миокарда у мужчин молодого и среднего возраста ..... 175

*А.Я. Ковалевский, А.М. Носов*

Остановка продолжающегося внутрибрюшного кровотечения перспективными местными биосовместимыми гемостатическими средствами ..... 187

*Д.С. Сыщиков, С.А. Алентьев*

Диагностика инфекционных осложнений у пациентов с острым панкреатитом ..... 195

*М.Г. Черненко, А.В. Саулевич, К.В. Жданов, Ю.Ф. Захаркив, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, С.М. Захаренко, Р.М. Мухтаров, В.Е. Карев, Т.В. Гаврилюк, К.С. Иванов, Ю.И. Ляшенко, С.С. Жабров*

Возможности антифибротической терапии и коррекции когнитивных нарушений на фоне индуцированного в эксперименте тяжелого фиброза и цирроза печени у крыс ..... 203

## ИСТОРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*В.В. Салухов, Д.В. Овчинников, И.Г. Куренкова, Т.Г. Шарыпова*

Основные вехи создания, становления и последующего развития Военно-научного общества курсантов и слушателей Военно-медицинской академии ..... 217

*А.Н. Куликов, С.В. Белокурова, Ю.В. Порицкий, А.А. Кольбин*

История изучения физиологии и патологии слезоотведения на кафедре офтальмологии имени В.В. Волкова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова ..... 229

# CONTENTS

---

## ORIGINAL ARTICLES

*V.V. Salukhov, N.I. Voloshin, M.I. Shperling*

Effectiveness of various regimens of systemic anti-inflammatory therapy with glucocorticoids in the development of acute LPS-induced lung damage in the experiment ..... 111

*K.P. Rayevskiy, M.V. Solovev*

State of intestinal microbiocenosis and quality of life in patients with thyroid diseases ..... 117

*R.I. Ibragimov, V.A. Reva*

Temporary prosthetics of the main vessels of the limbs: current experience and further prospects for use at the advanced stages of medical evacuation ..... 127

*Egor A. Tishchenko, Evgeniy E. Fufaev, Oleg V. Barinov*

Surgical treatment of patients with ruptures of the trachea ..... 133

*V.A. Prosvetov, D.A. Surov, I.V. Gaivoronsky, V.T. Nguyen*

Innovative technology of total parietal peritonectomy for peritoneal carcinomatosis ..... 143

*D.S. Shapoval, V.T. Dydyshko*

Assessment of the state of the cardiovascular system in young and middle-age military men depending on the level of blood serum uric acid ..... 151

*D.A. Sokolov, D.Yu. Serdyukov*

Characteristics of the metabolic profile and the state of the vascular wall in men with metabolically neutral obesity ..... 163

*A.V. Kovalev, A.S. Polyakov*

Health-related quality of life in iron deficient young women ..... 169

*A.S. Izmukhanov, V.A. Rejza*

To the question of the main of acute urinary retention development during myocardial infarction in young and middle-aged men predictors ..... 175

*A.Ya. Kovalevskiy, A.M. Nosov*

Stopping intra-abdominal bleeding with promising local biocompatible hemostatic agents ..... 187

*D.S. Sishchikov, S.A. Alent'ev*

Diagnosis of infectious complications in patients with acute pancreatitis ..... 195

*M.G. Chernenok, A.V. Saulevich, K.V. Zhdanov, Yu.F. Zakharkiv, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev, S.M. Zakharenko, R.M. Mukhtarov, V.E. Karev, T.V. Gavriilyuk, K.S. Ivanov, Yu.I. Lyashenko, S.S. Zhabrov*

Possibilities of antifibrotic therapy and correction of cognitive disorders in experimentally induced severe liver fibrosis and cirrhosis in rats ..... 203

## HISTORICAL RESEARCH

*V.V. Salukhov, D.V. Ovchinnikov, I.G. Kurenkova, T.G. Sharypova*

The main milestones of the creation, formation and subsequent development of the military scientific society of cadets and trainees Military Medical Academy ..... 217

*A.N. Kulikov, S.V. Belokurova, Yu.V. Poritsky, A.A. Kol'bin*

History of the study of physiology and pathology of lacrimal secretion at the professor V.V. Volkov Ophthalmology Department at the S.M. Kirov Military Medical Academy ..... 229

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104619>

Research Article

# Effectiveness of various regimens of systemic anti-inflammatory therapy with glucocorticoids in the development of acute LPS-induced lung damage in the experiment

Vladimir V. Salukhov, Nikita I. Voloshin, Maxim I. Shperling

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** When studying new and effective methods of treating acute respiratory distress syndrome, an immunogenic model of lung injury occupies a special place. To date, the search for the optimal strategy and regimen for the use of glucocorticoids in the development of acute respiratory distress syndrome is relevant.

**AIM:** The article evaluates the effectiveness of various schemes of systemic anti-inflammatory therapy with glucocorticoids in an experimental model of acute LPS-induced lung injury.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was conducted on 100 outbred male rats. Acute lung injury was modeled using an experimental model of direct acute lung injury by a single intratracheal injection of lipopolysaccharide (LPS) from the cell wall of the bacterium *Salmonella enterica* (Sigma-Aldrich) at a dose of LD50 (20 mg/kg). All animals were divided into groups (20 each): 1 — intact rats; 2 — control group (LPS + saline); 3 — LPS + dexamethasone 0.52 mg/kg (small doses); 4 — LPS + dexamethasone 1.71 mg/kg (average doses); 5 — LPS + dexamethasone 8 mg/kg (high doses). The drugs were administered intraperitoneally once a day for 3 days. Dexamethasone doses were calculated using the interspecies dose transfer method using a factor that takes into account differences in body surface area.

**RESULTS:** It has been established that an experimental model based on the endotracheal administration of *S. enterica* leads to the development of mortality from pulmonary causes. According to a preclinical study, the systemic use of low doses of dexamethasone (0.52 mg/kg) was found to be better than higher doses (1.71 mg/kg, 8 mg/kg) in the treatment of acute LPS-induced lung injury.

**Keywords:** acute lung injury; acute respiratory distress syndrome; dexamethasone; glucocorticoids; immunogenic model of lung injury; lipopolysaccharide; preclinical study.

## To cite this article:

Salukhov VV, Voloshin NI, Shperling MI. Effectiveness of various regimens of systemic anti-inflammatory therapy with glucocorticoids in the development of acute LPS-induced lung damage in the experiment. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):111–116. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104619>

Received: 09.03.2022

Accepted: 28.04.2022

Published: 30.06.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104619>

Научная статья

# Эффективность применения различных схем системной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами при развитии острого ЛПС-индуцированного повреждения легких в эксперименте

В.В. Салухов, Н.И. Волошин, М.И. Шперлинг

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** При изучении новых и эффективных методов лечения острого респираторного дистресс-синдрома особое место занимает иммуногенная модель повреждения легких. На сегодняшний день актуальным является поиск оптимальной стратегии и режима применения глюкокортикоидов при развитии острого респираторного дистресс-синдрома.

**Цель исследования** — оценка эффективности применения различных схем системной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами на экспериментальной модели острого липополисахарид-индуцированного повреждения легких.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 100 беспородных крысах-самцах. Острое повреждение легких моделировали посредством экспериментальной модели прямого острого повреждения легких методом однократного интратрахеального введения липополисахарида клеточной стенки бактерии *Salmonella enterica* («Sigma-Aldrich») в дозе ЛД50 (20 мг/кг). Все животные были разделены на группы (по 20 каждая): 1 — интактные крысы; 2 — контрольная группа (липополисахарид + физиологический раствор); 3 — липополисахарид + дексаметазон 0,52 мг/кг (малые дозы); 4 — липополисахарид + дексаметазон 1,71 мг/кг (средние дозы); 5 — липополисахарид + дексаметазон 8 мг/кг (высокие дозы). Препараты вводили внутривентриально один раз в день в течение 3 сут. Дозы дексаметазона рассчитывались по методу межвидового переноса доз с применением коэффициента, учитывающего разницу в площади поверхности тела.

**Результаты исследования.** Установлено, что экспериментальная модель на основе эндотрахеального введения *S. enterica* приводит к развитию летальности от легочных причин. По данным проведенного доклинического исследования установлена лучшая эффективность системного применения малых доз дексаметазона (0,52 мг/кг) по сравнению с более высокими дозами (1,71 мг/кг, 8 мг/кг) при лечении острого липополисахарид-индуцированного повреждения легких.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды; дексаметазон; доклиническое исследование; иммуногенная модель повреждения легких; липополисахарид; острое повреждение легких; острый респираторный дистресс-синдром.

## Как цитировать:

Салухов В.В., Волошин Н.И., Шперлинг М.И. Эффективность применения различных схем системной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами при развитии острого ЛПС-индуцированного повреждения легких в эксперименте // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 111–116. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104619>

## BACKGROUND

In the search for new and effective methods of treating acute respiratory distress syndrome (ARDS), an immunogenic model of lung injury is significant [1, 2]. The most studied models of immunogenic ARDS are those with endotracheal administration of lipopolysaccharide (LPS). Endotoxin (LPS of the cell wall of gram-negative bacteria), which has a high immuno- and pyrogenicity, administration can cause both local (massive infiltration of neutrophils into the lungs, microthrombosis, interstitial and alveolar edema, death of alveolar epithelial cells, and macrophage activation) and systemic (excessive production cytokines and chemokines, endothelial dysfunction, and impaired microcirculation) pathological processes [3–5]. To date, the systemic anti-inflammatory and membrane-stabilizing effects of glucocorticoids have been proven in various immunoinflammatory diseases, including ARDS; however, the optimal dose and mode of their use remain unresolved [1, 6, 7].

The study aimed to evaluate the efficiency of various schemes of systemic anti-inflammatory therapy with glucocorticoids in an experimental model of acute LPS-induced lung injury.

## MATERIALS AND METHODS

A preclinical study was conducted on 100 outbred male rats. Acute lung injury was modeled using an experimental model of direct acute lung injury by single intratracheal administration of LPS from the cell wall of the bacterium *Salmonella enterica* (Sigma-Aldrich, MA, USA) at a dose of LD<sub>50</sub> (20 mg/kg) [4]. All animals were divided into groups ( $n = 20$  each), where group 1 included intact rats, group 2 was the control (LPS + saline), group 3 received LPS + dexamethasone 0.52 mg/kg (small doses), group 4 received LPS + dexamethasone 1.71 mg/kg (average doses), and group 5 received LPS + dexamethasone 8 mg/kg (high doses). The drugs were administered intraperitoneally once a day for 3 days. Dexamethasone doses were calculated by interspecies dose transfer using a coefficient that considers the difference in the body

surface area [8]. During the experiment, the survival rate, laboratory and clinical parameters (physical inactivity, cyanosis of the extremities, tachypnea, and dyspnea), temperature, and bodyweight of the animals were assessed. The mass coefficient of the lungs (ratio of the mass of the lung complex to the mass of the animal) was also calculated [4].

**Statistical analysis.** To test the hypotheses, an electronic database obtained as a result of the experiment was created using Microsoft Office 365 Excel, followed by statistical processing of the results in GraphPad Prism 8.0. The study results were presented as median and upper and lower quartiles  $Me$  [Q1; Q3]. When comparing the median and relative frequency of indicators of groups with a normal distribution, the Kruskal–Wallis test was used, followed by a posteriori pairwise comparison using the Dunn test, taking into account the Bonferroni correction. The significance level was set  $p < 0.05$ . The relationship between qualitative indicators, at two levels each, was assessed by constructing four-field contingency tables and calculating Pearson's  $\chi^2$  criterion based on them, and when the number of cases per cell of the four-field table was  $< 5$ , Fisher's exact test was used.

## RESULTS

In group 2 (control group), a statistically significant increase in lung mass coefficient was noted after intratracheal administration of LPS at a dose of 20 mg/kg compared with group 1 (intact animals) ( $p < 0.0001$ ). In the intraperitoneal administration of dexamethasone at doses of 0.52 and 8 mg/kg in groups 3 and 5, respectively, significantly lower median lung mass coefficients were obtained when the values of this indicator were compared with those in the control group ( $p = 0.0016$  and  $p = 0.0003$ , respectively) (Table 1).

Compared with the control group, group 5 (8 mg/kg intraperitoneal dexamethasone) showed a statistically significant decrease in sodium concentration in the venous blood ( $p = 0.001$ ). In groups 4 and 5, significantly high median potassium (K) concentrations in the venous blood were recorded when compared with the concentration in the control group ( $p = 0.002$  and  $p = 0.008$ ).

**Table 1.** Indicators of the mass coefficient of the lungs 72 h after treatment for 3 days and their comparison with the control group\*

Group No.	Group description	Lung mass factor	$p$ (Dunn post-hoc test**)
1	Intact animals	7.48* [5.7; 8.0]	<0.0001
2	Control, LPS 20 mg/kg i/t	12.53 [12.02; 14.02]	–
3	LPS 20 mg/kg i/t + dexamethasone 0.52 mg/kg i/p	8.59* [8.25; 10.56]	0.0016
4	LPS 20 mg/kg i/t + dexamethasone 1.71 mg/kg i/p	11.84 [9.64; 12.87]	0.5
5	LPS 20 mg/kg i/t + dexamethasone 8 mg/kg i/p	8.39* [7.51; 9.72]	0.0003

\* — Differences are statistically significant relative to the values in the control group ( $p < 0.05$ , Kruskal–Wallis test);

\*\* — hereinafter, a test of a posteriori intergroup comparison of variables.

The serum concentration of ionized calcium (iCa) was significantly higher in group 4 (1.71 mg/kg intraperitoneal dexamethasone) than in the control group. The median concentration of venous blood glucose was significantly higher in groups 3–5 than in the control group (Table 2).

During intraperitoneal administration of dexamethasone, significant intergroup differences were noted in the absolute count and percentage of lymphocytes, monocytes, and granulocytes in groups 3–5 (Table 3).

In these groups (dexamethasone), a statistically significant increase was found in soluble fibrin–monomer complexes (SFMC) after intratracheal administration of LPS at a dose of 20 mg/kg compared with group 1 (intact animals) ( $p < 0.001$ ), which probably indicated thrombogenesis activation. Moreover, an increase in the dose of dexamethasone was associated with higher SFMC rates (Table 4).

Statistically significant differences were found in the incidence of clinical parameters such as physical inactivity, cyanosis of the extremities, tachypnea, and dyspnea between groups 1 and 3–5 and the control group (2) ( $p < 0.001$ , Fisher's exact test).

In the intragroup comparison, bodyweight changes were statistically significant in all test groups compared with baseline values at the start of the experiment ( $p < 0.05$ , pairwise Wilcoxon test). In addition, no significant differences in the weight changes were found between the groups.

In the analysis of survival rates in the groups, the use of intraperitoneal dexamethasone at low doses (0.52 and 1.71 mg/kg) once a day for 3 days positively affected the survival rate in acute LPS-induced lung injury, as on day 4 in the corresponding groups, only one lethal outcome (5%) was detected. In rats treated with dexamethasone at a dose of 8 mg/kg, the lethality rate was 25% ( $n = 5$ ), whereas in the control group, it was 45% ( $n = 9$ ).

**Table 2.** Blood sodium, potassium, and glucose levels of laboratory animals, 72 h after treatment for 3 days and their comparison with the control group

Group No.	Group description	Indicators			
		Na, mmol/L	K, mmol/L	iCa, mmol/L	Glucose, mmol/L
2	Control, LPS 20 mg/kg i/t	142 [139; 144]	4.3 [3.9; 4.6]	1.45 [1.24; 1.49]	8.55 [7.77; 8.77]
3	LPS 20 mg/kg i/t + dexamethasone 0.52 mg/kg ip	140.5 [139.2; 141]	4.6 [4.48; 5.98]	1.44 [1.36; 1.49]	11.17* [9.99; 11.63]
4	LPS 20 mg/kg i/t + dexamethasone 1.71 mg/kg i/p	140 [139; 141]	4.9* [4.8; 5.6]	1.52* [1.47; 1.53]	12.22* [9.97; 13.72]
5	LPS 20 mg/kg i/t + dexamethasone 8 mg/kg i/p	137* [136.5; 138.5]	5.0* [4.75; 5.35]	1.43 [1.34; 1.56]	11.44* [10.68; 14.81]
$p$ (Kruskall–Wallis test)		<0.001	0.0013	0.02	<0.001

\* —  $p < 0,05$ , Dunn post-hoc test.

**Table 3.** Indicators of the clinical analysis of blood of laboratory animals

Group No.	Group description	Leuko-cytes, $10^9/L$	Lympho-cytes, $10^9/L$	Mono-cytes, $10^9/L$	Granulo-cytes, $10^9/L$	Lympho-cytes, %	Mono-cytes, %	Erythro-cytes, $10^{12}/L$	Hemo-globin, g/L	Platelets, $10^9/L$
2	Control, LPS 20 mg/kg i/t	7.7 [7.2; 10.2]	5.4 [4.6; 5.8]	0.4 [0.3; 0.5]	1.5 [1.3; 1.7]	74 [73; 75]	5 [5; 6]	7.5 [7.4; 7.7]	15.2 [15; 16]	519 [515; 592]
3	LPS 20 mg/kg i/t + dexamethasone 0.52 mg/kg i/p	6.1 [5.8; 6.8]	1.8* [1.7; 2.1]	0.8 [0.7; 0.9]	3.2* [3.1; 3.8]	32* [29; 36]	13* [11; 14]	7 [7; 7]	15 [15; 16]	548 [504; 599]
4	LPS 20 mg/kg i/t + dexamethasone 1.71 mg/kg i/p	8 [7; 11]	2* [1; 3]	1* [0.5; 1.5]	5* [4; 6]	22* [20; 30]	12* [11; 15]	7 [7; 8]	15 [15; 17]	511 [444; 568]
5	LPS 20 mg/kg i/t + dexamethasone 8 mg/kg i/p	8.5 [7.2; 10.1]	2.4* [1.6; 3]	1.3* [1; 1.4]	4.5* [4.1; 6]	30.5* [29; 34]	15.3* [13.3; 15.7]	7.7 [7.3; 7.9]	16.3 [15.5; 16.4]	410* [335; 449]
$p$ (Kruskall–Wallis test)		<0.001	0.012	0.009	<0.001	<0.001	0.001	0.28	0.19	0.021

\* —  $p < 0,05$ , Dunn post-hoc test.

**Table 4.** Content of SFMC in the blood of laboratory animals

Group No.	Group description	SFMC, g/L × 10 <sup>2</sup>
1	Intact animals	6.75 [5.8; 9]
2	Control, LPS 20 mg/kg i/t	9 [8.9; 10]
3	LPS 20 mg/kg i/t + dexamethasone 0.52 mg/kg i/p	13* [12; 17]
4	LPS 20 mg/kg i/t + dexamethasone 1.71 mg/kg i/p	12.5* [10.75; 17.5]
5	LPS 20 mg/kg i/t + dexamethasone 8 mg/kg i/p	14.5* [12.5; 18.75]
<i>p</i> (Kruskall–Wallis test)		<0.001

\* —  $p < 0,001$ , Dunn post-hoc test.

Thus, the induction of acute lung injury in laboratory animals by endotracheal administration of *S. enterica* LPS leads to early mortality (45%, 9/20) and deterioration of clinical, laboratory, and morphological (lung mass coefficient) parameters. By the end of day 3, a statistically significant decrease in the mass coefficient of the lungs was noted in the group treated with dexamethasone at doses of 0.52 and 8 mg/kg, compared with the control group and the group treated with 1.71 mg/kg. The use of intraperitoneal dexamethasone at low doses (0.52 and 1.71 mg/kg) once a day for 3 days exerted a positive effect on the survival rate in acute LPS-induced lung injury. Animals receiving dexamethasone had higher levels of glucose, potassium, ionized calcium, and SFMC, which was probably due to the side effects of glucocorticoid therapy. An increase in the dose of dexamethasone was associated with the activation of thrombogenesis. No significant differences were found in the dynamics of clinical parameters between groups receiving dexamethasone.

## CONCLUSIONS

1. The induction of acute lung injury on a model of small laboratory animals through endotracheal administration of *S. enterica* LPS leads to early mortality (45%, 9/20) and deterioration of clinical, laboratory, and morphological (lung mass coefficient) parameters.

2. By the end of day 3, a statistically significant decrease was found in the mass coefficient of the lungs in

animals treated with dexamethasone at doses of 0.52 and 8 mg/kg, compared with the control animals and animals receiving 1.71 mg/kg of dexamethasone.

3. The use of intraperitoneal dexamethasone at low doses (0.52 and 1.71 mg/kg) once a day for 3 days positively affected the survival rate in LPS-induced lung injury, as the mortality rate by the end of day 3 was 5% (1/20).

4. Dexamethasone-treated animals had higher levels of glucose, potassium, ionized calcium, and SFMC, which is probably due to the side effects of glucocorticoid therapy. Notably, an increase in the dose of dexamethasone was associated with the activation of thrombogenesis. No significant differences were found in the changes in clinical parameters over time between the groups receiving dexamethasone.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** The study had no external funding.

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

**Ethical considerations.** The study was approved by the local ethics committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation (Protocol No. 258 dated 12/21/2021).

**Author contributions.** All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before its publication.

## REFERENCES

- Salukhov VV, Kharitonov MA, Kryukov EV, et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents. *Medical Council*. 2020;(21):96–102. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
- Gritsan AI, Yaroshetskiy AI, Vlasenko AV, et al. Diagnostics and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome. FAR's clinical guidelines. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2016;61(1):62–70. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215
- Zvyagintsev DP, Shperling MI. On the issue of systemic endothelial dysfunction in patients with severe COVID-19 and the presence of acute respiratory distress syndrome. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S1–3):116–121. (In Russ.)
- Pugach VA, Tyunin MA, Ilinskiy NS, et al. An experimental model of direct acute lung injury in rats caused by intratracheal administration of lipopolysaccharide from salmonella enterica. *Journal Biomed*. 2021;17(3):84–89. (In Russ.) DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-84-89
- Korovin AE, Novitskiy AA, Makarov DA. Acute respiratory distress syndrome. Current state of the problem. *Clinical pathophysiology*. 2018;24(2):32–41. (In Russ.)
- Yubero S, Manso MA, Ramudo L, et al. Dexamethasone down-regulates the inflammatory mediators but fails to reduce

the tissue injury in the lung of acute pancreatitis rat models. *Pulmonary pharmacology and therapeutics*. 2012;25(4):319–324. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.05.009

7. Mikolka P, Kosutova P, Kolomaznik M, et al. Effect of different dosages of dexamethasone therapy on lung function and inflammation in an early phase of acute respiratory distress syn-

drome model. *Physiological research*. 2019;68(Suppl 3):253–263. DOI: 10.33549/physiolres.934364

8. Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2020;10(1):19–28. (In Russ.) DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // Медицинский Совет. 2020. № 21. С. 96–102. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102

2. Грицан А.И., Ярошецкий А.И., Власенко А.В., и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР // Анестезиология и реаниматология. 2016. Т. 61, № 1. С. 62–70. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215

3. Звягинцев Д.П., Шперлинг М.И. К вопросу о системности эндотелиальной дисфункции у больных с тяжелым течением COVID-19 и наличием острого респираторного дистресс-синдрома // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № S1–3. С. 116–121.

4. Пугач В.А., Тюнин М.А., Ильинский Н.С., и др. Экспериментальная модель прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica* // Биомедицина. 2021. Т. 17, № 3. С. 84–89. DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-84-89

5. Коровин А.Е., Новицкий А.А., Макаров Д.А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы // Клиническая патофизиология. 2018. Т. 24, № 2. С. 32–41.

6. Yubero S, Manso M.A, Ramudo L, et al. Dexamethasone down-regulates the inflammatory mediators but fails to reduce the tissue injury in the lung of acute pancreatitis rat models // *Pulmonary pharmacology and therapeutics*. 2012. Vol. 25. No. 4. P. 319–324. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.05.009

7. Mikolka P, Kosutova P, Kolomaznik M, et al. Effect of different dosages of dexamethasone therapy on lung function and inflammation in an early phase of acute respiratory distress syndrome model // *Physiological research*. 2019. Vol. 68, Suppl 3. P. 253–263. DOI: 10.33549/physiolres.934364

8. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020. Т. 10, № 1. С. 19–28. DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28

## AUTHORS' INFO

**Vladimir V. Salukhov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; Scopus: 55804184100; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: [vlasaluk@yandex.ru](mailto:vlasaluk@yandex.ru)

**Nikita I. Voloshin**, M.D., postgraduate student of Therapy of Doctors Improvement Department; eLibrary SPIN: 6061-4342; e-mail: [nikitavoloshin1990@gmail.com](mailto:nikitavoloshin1990@gmail.com)

\***Maksim I. Shperling**, M.D., clinical resident of Therapy of Doctors Improvement Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 7658-7348; e-mail: [mersisaid@yandex.ru](mailto:mersisaid@yandex.ru)

## ОБ АВТОРАХ

**Владимир Владимирович Салухов**, докт. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; Scopus: 55804184100; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: [vlasaluk@yandex.ru](mailto:vlasaluk@yandex.ru)

**Никита Игоревич Волошин**, адъюнкт первой кафедры (Терапии усовершенствования врачей); eLibrary SPIN: 6061-4342; e-mail: [nikitavoloshin1990@gmail.com](mailto:nikitavoloshin1990@gmail.com)

\***Максим Игоревич Шперлинг**, клинический ординатор первой кафедры (Терапии усовершенствования врачей); адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 7658-7348; e-mail: [mersisaid@yandex.ru](mailto:mersisaid@yandex.ru)

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104660>

Научная статья

## Состояние кишечного микробиоценоза и качество жизни у пациентов с заболеваниями щитовидной железы

К.П. Раевский, М.В. Соловьев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** Неинвазивные методы диагностики патологии щитовидной железы с инаппарантным, мало-симптомным или клинически неспецифическим течением — актуальная задача тиреологии на сегодняшний день. Представляется перспективным для такой диагностики использовать сочетание масс-спектрометрии микробных маркеров микробиоты кишечника человека с оценкой качества жизни посредством использования опросника 36-Item Short Form Survey (SF-36).

**Цель исследования** — изучить особенности кишечного микробиоценоза и субъективную оценку качества жизни у больных с заболеваниями щитовидной железы.

**Материалы и методы.** Обследован 21 пациент (8 мужчин и 13 женщин, медиана возраста составила 40,5 (31,75; 54) года соответственно; 15 — с заболеванием щитовидной железы различной степени выраженности клинических проявлений, 6 — без заболевания щитовидной железы). Больным помимо стандартного клинического и лабораторно-инструментального обследования проводилось исследование содержимого толстой кишки методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров. Посредством использования методики SF-36 реализована оценка качества жизни. В работе использовалась описательная, непараметрическая статистика; различия относительных величин частоты определяли с использованием точного критерия Фишера. Презентация результатов осуществлена с использованием диаграмм размаха, компактно изображающих одномерное распределение вероятностей, таблиц.

**Результаты исследования.** Выявлены различия в составе микробиоты группы контроля и исследуемой группы по *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, определяется тенденция к снижению в основной группе уровня *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius*. Определена тенденция к снижению качества жизни в исследуемой группе по сравнению с контролем по параметрам социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования.

**Выводы.** Патология щитовидной железы сопровождается отклонениями в составе фекальной микробиоты, определяемыми методом масс-спектрометрии микробных маркеров. Характерными особенностями изменений кишечного микробиома являются снижение уровня *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, тенденция к снижению титров *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius*. Нарушение эндокринной функции щитовидной железы может обуславливать ухудшение качества жизни, что проявляется тенденцией к снижению социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования.

**Ключевые слова:** заболевания щитовидной железы; качество жизни; кишечный микробиом; масс-спектрометрия; микробиота кишечника; микробные маркеры; опросник.

### Как цитировать:

Раевский К.П., Соловьев М.В. Состояние кишечного микробиоценоза и качество жизни у пациентов с заболеваниями щитовидной железы // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 117–125. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104660>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104660>  
Research Article

# State of intestinal microbiocenosis and quality of life in patients with thyroid diseases

Kirill P. Rayevskiy, Mikhail V. Solovev

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Non-invasive methods for diagnosing thyroid pathology with an inapparent, asymptomatic or clinically non-specific course is an urgent task of thyroidology today. It seems promising for such diagnostics to use a combination of mass spectrometry of microbial markers of the human intestinal microbiota with an assessment of the quality of life using the 36-Item Short Form Survey (SF-36) questionnaire.

**AIM:** to study the features of intestinal microbiocenosis and subjective assessment of the quality of life in patients with thyroid diseases.

**MATERIALS AND METHODS:** 21 patients were examined (8 men and 13 women, median age 40,5 [31,75; 54] years, respectively; 15 with thyroid disease of varying degrees of clinical manifestations, 6 without thyroid disease). In addition to the standard clinical and laboratory-instrumental examination, the patients underwent a study of the contents of the large intestine by the method of chromato-mass spectrometry of microbial markers. Through the use of the SF-36 methodology, an assessment of the quality of life was implemented. Descriptive, nonparametric statistics were used in the work, differences in relative frequency values were determined using Fisher's exact test. The presentation of the results was carried out using range diagrams, compactly depicting a one-dimensional probability distribution, tables.

**RESULTS:** Differences in the composition of the microbiota of the control group and the study group for *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.* were revealed, a downward trend in the level of *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius* in the main group is determined. A tendency revealing a decrease in the quality of life in the study group compared with the control in terms of social functioning, role emotional functioning was revealed.

**CONCLUSIONS:** Pathology of the thyroid gland is accompanied by deviations in the composition of the fecal microbiota, determined by the method of mass spectrometry of microbial markers. Characteristic features of changes in the intestinal microbiome are a decrease in the level of *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, a tendency to decrease in the titers of *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius*. Violation of the endocrine function of the thyroid gland can cause a deterioration in the quality of life, which is manifested by a tendency to reduce social functioning, role-playing emotional functioning.

**Keywords:** gut microbiome; gut microbiota; mass spectrometry; microbial markers; quality of life; questionnaire; thyroid disease.

**To cite this article:**

Rayevskiy KP, Solovev MV. State of intestinal microbiocenosis and quality of life in patients with thyroid diseases. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):117–125. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104660>

Received: 10.03.2022

Accepted: 03.04.2022

Published: 30.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) являются актуальной проблемой современной эндокринологии ввиду тяжести их течения, частоты осложнений и летальности. Аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) страдают 3–4 % населения земного шара [1]. На территории Российской Федерации в период с 2009 по 2018 г. отмечен статистически значимый рост заболеваний ЩЖ, распространенности зоба и синдрома врожденной йодной недостаточности [2, 3].

К наиболее распространенным заболеваниям ЩЖ относят АИТ. Необходимо учитывать вероятность бессимптомного или малосимптомного течения заболевания, что явно затрудняет диагностику [4, 5]. Важно отметить, что разовая диагностика АИТ не определяет прогноза заболевания, необходимо учитывать динамику аутоиммунного процесса, корректировать терапию во времени [6].

Гипотиреоз может маскироваться под многие заболевания и синдромы, например хронические запоры, холестаз, ожирение. Проведение же всем пациентам со сходной симптоматикой специфической лабораторной диагностики функций ЩЖ нерационально, дорогостояще, иногда малоинформативно [7].

Качество жизни может быть до определенной степени изучено с использованием опросников, например с помощью анкеты оценки качества жизни [8].

С помощью комплексного подхода к оценке состояния здоровья возможно более детальное изучение патогенеза заболеваний ЩЖ, взаимосвязи изменений в организме. Ряд литературных источников содержит прямые указания на взаимосвязь кишечного микробиома, качества жизни и функционирования ЩЖ [9–13].

Существуют различные методы оценки кишечного микробиома [14–16]. Одним из рассматриваемых перспективных методов является масс-спектрометрия микробных маркеров микробиоты кишечника человека [17–20].

*Цель исследования* — изучение кишечного микробиоценоза и качества жизни у больных с заболеваниями ЩЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 21 пациент (8 мужчин и 13 женщин, медиана возраста составила 40,5 [31,75; 54] года; 15 — с заболеванием ЩЖ разной степени клинических проявлений, 6 — без заболевания ЩЖ).

Основная группа: отбирались подходящие по критериям включения (возраст старше 18 лет, наличие болезни ЩЖ (E00–E07 по МКБ)); наличие функционального или органического заболевания органов пищеварения (хронический гастрит, гастродуоденит в фазе ремиссии, функциональное расстройство желчного пузыря либо

сфинктера Одди, синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональная диарея, дивертикулез кишечника), клинически незначимого; согласие испытуемого на участие в исследовании.

Контрольная группа: отбирались подходящие по критериям включения (возраст старше 18 лет, отсутствие болезни ЩЖ (E00–E07 по МКБ)); наличие функционального или органического заболевания органов пищеварения (хронический гастрит, гастродуоденит в фазе ремиссии, функциональное расстройство желчного пузыря либо сфинктера Одди, синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональная диарея, дивертикулез кишечника), клинически незначимого; согласие испытуемого на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования служили: возраст младше 18 лет; наличие клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной, нервной, эндокринной (помимо патологии ЩЖ) систем; тяжелые системные заболевания (сепсис, туберкулез, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, диффузные болезни соединительной ткани); отказ пациента от участия в исследовании.

Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал форму информированного согласия на участие в исследовании.

Наличие болезни ЩЖ, функционального или органического заболевания органов пищеварения устанавливалось на основании комплексной оценки жалоб, данных анамнеза заболевания, клинического осмотра и параклинических данных: результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе обязательного морфологического подтверждения диагноза в анамнезе или на момент включения в исследование.

Пациенты при амбулаторном и стационарном лечении получали терапию, соответствующую региональным стандартам в этот период.

Помимо стандартного клинического и лабораторно-инструментального обследования, проводилось исследование содержимого толстой кишки методом хромато-масс-спектрометрии микробных материалов. Кроме того, всем испытуемым проведена оценка качества жизни при помощи опросника SF-36.

В работе использовалась описательная, параметрическая и непараметрическая статистика. Различия между независимыми выборками по количественным признакам оценивали посредством *U*-критерия Манна–Уитни, относительных величин частоты — с использованием точного критерия Фишера. Презентация результатов осуществлена в виде диаграмм размаха, компактно изображающих одномерное распределение вероятностей, таблиц.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные пациенты соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения из исследования (см. выше). Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, характеру фоновой патологии. Практически все пациенты имели жалобы, характерные для абдоминального болевого синдрома, проявления желудочной, кишечной диспепсии, астенического синдрома малой либо умеренной интенсивности. Часть пациентов имели в анамнезе указание на наличие патологии ЩЖ, проявлявшейся субъективно слабостью, утомляемостью, сонливостью, депрессией, непереносимостью холода либо протекавшей бессимптомно, с наличием соответствующих лабораторных (изменение содержания в сыворотке крови тиреотропного

гормона (ТТГ), свободного тироксина, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, анти-рецТТГ) и инструментальных (наличие изменений формы, размеров, экзогенности, характера и/или интенсивности кровоснабжения паренхимы при ультразвуковом исследовании, результаты биопсии очаговых образований ЩЖ) феноменов.

Характеристика групп пациентов и результаты анкетирования оценки качества жизни отображены в табл. 1 и 2 соответственно.

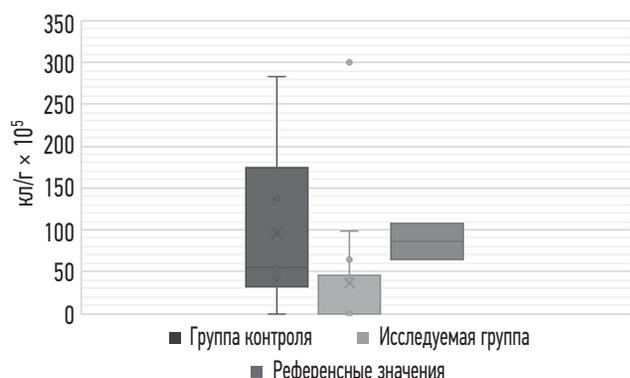
Отмечено статистически значимое различие в составе микробиоты кишечника двух групп по показателям *Alcaligenes spp.* и *Staphylococcus spp.* (рис. 1 и 2 соответственно). Наблюдалась тенденция к снижению титров *Megamonas hypermegale* и *Peptostreptococcus anaerobius* (рис. 3 и 4 соответственно).

**Таблица 1.** Характеристика групп пациентов

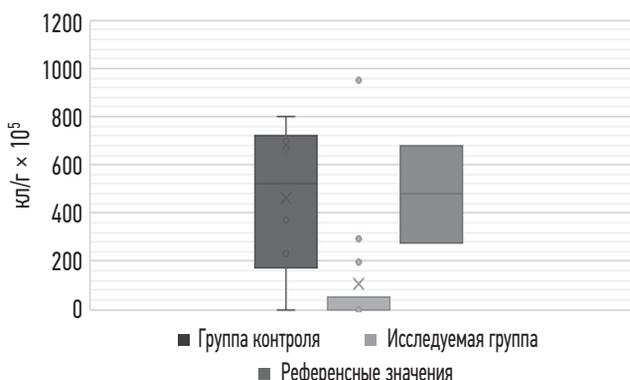
Показатель		Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)
Характер поражения щитовидной железы	Аутоиммунный тиреоидит	9	0
	Диффузно-узловой зоб	2	0
	Узловой зоб	4	0
Характер нарушения функций щитовидной железы	Эутиреоз	3	6
	Субклинический гипотиреоз	6	0
	Манифестный гипотиреоз	2	0
	Субклинический гипертиреоз	3	0
	Манифестный гипертиреоз	1	0
Наличие функционального или органического заболевания органов пищеварения	Хронический гастрит	7	4
	Функциональное расстройство сфинктера Одди	3	2
	Функциональное расстройство желчного пузыря	5	3
	Дивертикулез толстой кишки	1	1
	Синдром раздраженного кишечника	2	1
	Функциональный запор	2	3
	Функциональная диарея	2	1

**Таблица 2.** Результаты анкетирования оценки качества жизни исследуемой группы и группы контроля

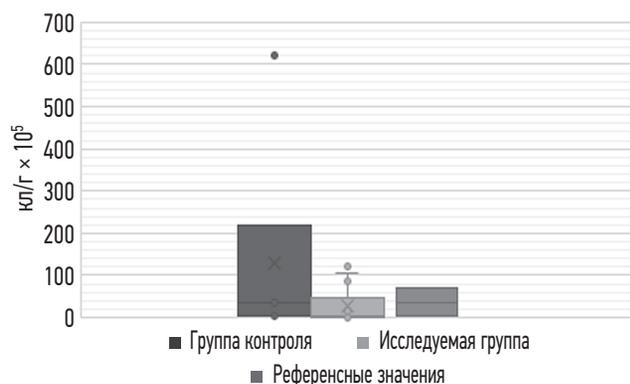
Параметры анкеты	Основная группа (n = 15), M ± σ	Группа контроля (n = 6), M ± σ
Физическое функционирование	74,3 ± 15,3	80,3 ± 13,8
Ролевое физическое функционирование	67,5 ± 34,6	70,4 ± 19,1
Боль	82,2 ± 15,7	85,6 ± 23,2
Общее здоровье	60,3 ± 9,7	65,4 ± 13,4
Жизнедеятельность	67,9 ± 11,7	72,8 ± 14,3
Социальное функционирование	60,9 ± 16,9	79,9 ± 20,3
Ролевое эмоциональное функционирование	65,3 ± 13,3	82,5 ± 24,0
Психологическое здоровье	78,7 ± 10,5	82,3 ± 12,5



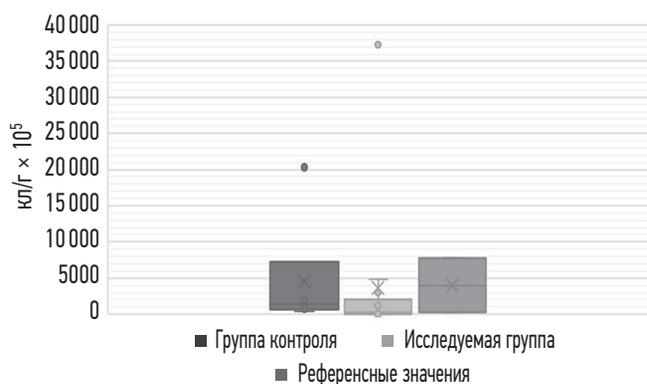
**Рис. 1.** Сравнение микробиоты толстой кишки исследуемой группы и группы контроля по *Alcaligenes spp.*



**Рис. 2.** Сравнение микробиоты толстой кишки исследуемой группы и группы контроля по *Staphylococcus spp.*



**Рис. 3.** Сравнение микробиоты толстой кишки исследуемой группы и группы контроля по *Megamonas hypermegale*



**Рис. 4.** Сравнение микробиоты толстой кишки исследуемой группы и группы контроля по *Peptostreptococcus anaerobius*

### *Alcaligenes spp.* и *Staphylococcus spp.*

В исследуемой группе 12 из 15 пациентов имели выраженное снижение показателей *Alcaligenes spp.* и *Staphylococcus spp.* В группе контроля 1 из 6 обследованных имел сходную лабораторную картину (рис. 1, 2).

### *Megamonas hypermegale* и *Peptostreptococcus anaerobius*

Титры *M. hypermegale* и *P. anaerobius* в группе исследования тяготели к минимальным значениям, тогда как в группе контроля характеризовались значительной дисперсией показателей. При этом в исследуемой группе 8 из 15 пациентов имели снижение показателей *Megamonas hypermegale* и *Peptostreptococcus anaerobius* относительно референсных значений. В группе контроля ни один из 6 пациентов не имел сходной лабораторной картины (рис. 3, 4).

Количество наблюдаемых случаев детекции микроорганизмов в исследуемых группах приведено в табл. 3–8.

В настоящей работе использовалась методика масс-спектрометрии микробных маркеров. Преимуществами данного метода являются универсальность, чувствительность, сравнительно невысокая стоимость анализа. Следует упомянуть, что метод одинаково эффективен как для аэробных, так и для анаэробных микроорганизмов,

что особенно важно при оценке воспалительных процессов. К недостаткам можно отнести недоступность метода в основных клинических организациях и отсутствие выявления чувствительности микроорганизма к антибиотикам [17–20].

Несмотря на выраженный прогресс в разработке современных диагностических методов определения количества и идентификации составляющей микробиоты толстой кишки человека, изучать взаимосвязь между заболеваниями ШЖ и микробиотой толстой кишки относительно недавно начали зарубежные коллеги. На территории России данная проблема либо не освещена, либо малоизучена [9–13]. В нашей работе выявлены различия по составу микробиоты группы контроля и исследуемой группы по *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, и тенденция к таковым относительно *Megamonas hypermegale* и *Peptostreptococcus anaerobius*.

Известно, что *Alcaligenes spp.* играет значительную роль в лимфоидных компартментах кишечного-ассоциированной лимфоидной ткани, в отсутствие В-лимфоцитов и мукозальных антител в Пейеровых бляшках снижается количество данного микроорганизма [21]. В исследуемой группе выявлено снижение количества *Alcaligenes spp.* По данным литературы известно, что при аутоиммунном тиреоидите повышается активность В-лимфоцитов [22].

**Таблица 3.** Микробиологическая характеристика пациентов по статистически значимым различиям

Показатель	Основная группа (n = 15), Me [Q25;Q75]	Группа контроля (n = 6), Me [Q25;Q75]	Референтный диапазон
<i>Alcaligenes spp.</i>	0 [0; 29,25]	54,5 [13,5; 117,25]	64–108 кл/г × 10 <sup>5</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i>	0 [0; 0]	520,5 [93,5; 689,5]	274–682 кл/г × 10 <sup>5</sup>
<i>Megamonas hypermegale</i>	6 [0; 28,25]	34 [11,5; 72,25]	3–69 кл/г × 10 <sup>5</sup>
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	277 [0; 1633,25]	1369,5 [769,75; 2657,75]	216–7760 кл/г × 10 <sup>5</sup>

**Таблица 4.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах в рамках референтных значений

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референтный диапазон	Значимость различий, p
<i>Alcaligenes spp.</i>	2	0	64–108 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,065
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2	274–682 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,065
<i>Megamonas hypermegale</i>	4	4	3–69 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,065
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	6	5	216–7760 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,065

**Таблица 5.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах ниже референтных значений

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референтный диапазон	Значимость различий, p
<i>Alcaligenes spp.</i>	0	3	64–108 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p < 0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	1	274–682 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,065
<i>Megamonas hypermegale</i>	8	0	3–69 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p < 0,065
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	8	0	216–7760 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p < 0,065

**Таблица 6.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах выше референтных значений

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референтный диапазон	Значимость различий, p
<i>Alcaligenes spp.</i>	0	0	64–108 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	0	2	274–682 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,05
<i>Megamonas hypermegale</i>	1	1	3–69 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,05
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0	0	216–7760 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,05

**Таблица 7.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах ниже референтных значений (2 нормы)

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референтный диапазон	Значимость различий, p
<i>Alcaligenes spp.</i>	12	1	64–108 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p < 0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	12	1	274–682 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p < 0,05
<i>Megamonas hypermegale</i>	0	0	3–69 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,05
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0	0	216–7760 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,05

Примечание. Значение p представлено при наличии значимых различий между группами.

**Таблица 8.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах выше референтных значений (2 нормы)

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референтный диапазон	Значимость различий, p
<i>Alcaligenes spp.</i>	1	2	64–108 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	0	274–682 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,05
<i>Megamonas hypermegale</i>	2	1	3–69 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,05
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1	216–7760 кл/г × 10 <sup>5</sup>	p > 0,05

Следовательно, в исследуемой группе не должно было происходить снижения титра *Alcaligenes spp.*, если оно связано с активностью В-лимфоцитов. Имеются литературные данные, указывающие на повышение *Alcaligenes spp.* при аутоиммунном тиреоидите [9]. Требуется дальнейшее уточнение характера изменений титра данного микробионта.

Количество *Staphylococcus spp.* в исследуемой группе также было снижено по сравнению с группой контроля. Можно предположить наличие взаимосвязи этого результата с деятельностью *Alcaligenes spp.*, так как данные микроорганизмы дезорганизуют рост *E. coli*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, продуцируют антибиотики [21]. Однако в нашем исследовании титры *Alcaligenes spp.* также оказались сниженными, что может свидетельствовать о наличии иного, пока не детектируемого компонента микробиоты, препятствующего пролиферации данных микроорганизмов, либо супрессорной роли иммунной системы.

Одними из бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты в толстой кишке, являются *Megamonas hypermegale* [23]. В исследуемой группе по сравнению с группой контроля определяется тенденция к снижению *Megamonas hypermegale*. Согласно литературным источникам, снижение концентрации короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике может быть причиной повышения активности клеток Th-17 [23, 24]. Избыточная активность Th-17 является частью патогенеза аутоиммунного тиреоидита [25, 26]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о снижении *Megamonas hypermegale* при аутоиммунном тиреоидите [9].

Особое внимание обратило на себя снижение в половине случаев в исследуемой группе *Peptostreptococcus anaerobius*, в то время как в группе контроля подобная ситуация не встречалась. Известно, что повышение *Peptostreptococcus anaerobius* в микробиоте кишечника связывают с колоректальным раком [27]. Однако остается неизвестным, с чем может быть связано снижение количества данного микроорганизма в микробиоте кишечника при патологии ЩЖ.

Результаты оценки качества жизни с помощью опросников свидетельствуют о тенденции к снижению уровня

социального и ролевого эмоционального функционирования у лиц с нарушенной функцией ЩЖ, главным образом гипотиреозом.

В нашем исследовании выявлена связь между заболеваниями ЩЖ, качеством жизни и изменениями микробиома кишечника. При всей многофакторности этиологии и патогенеза аномалий ЩЖ представляется высоковероятным участие обитателей интестинальной экосистемы, непосредственное либо опосредованное воздействием продуктов их метаболизма, изменением потоков нутриентов, нейрогуморальными и/или иммунологическими реакциями макроорганизма, в инициации и развитии тиреоидной патологии.

## ВЫВОДЫ

1. Патология ЩЖ сопровождается значимыми отклонениями в составе фекальной микробиоты, определяемыми методом масс-спектрометрии микробных маркеров.
2. Характерными особенностями изменений кишечного микробиома являются снижение титров *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, наблюдается тенденция к снижению уровня *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius*.
3. Нарушение эндокринной функции ЩЖ может обуславливать ухудшение качества жизни, что проявляется тенденцией к снижению социального и ролевого эмоционального функционирования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 255 от 26.10.2021 г.).

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковалева Н.И., Корнеева Н.А. Аутоиммунный тиреоидит. Современные методы диагностики и лечения // Лекарственный вестник. 2006. Т. 3, № 7 (23). С. 22–26.
2. Здравоохранение в России. 2021: Стат. сб. М.: Росстат, 2021. 171 с. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf> (дата обращения 01.04.2022).
3. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологиче-

- ских характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 67, № 2. С. 10–19. 10.14341/probl12433
4. Касаткина Э.П. Аутоиммунный тиреоидит: диагностика и лечение (дискуссия по поводу статьи В.В. Фадеева, Г.А. Мельниченко, Г.А. Герасимова «Аутоиммунный тиреоидит: первый шаг к консенсусу») // Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 48, № 3. С. 3–6. DOI: 10.14341/probl11596

5. Кучер И.А., Чаплиев И.Ю. Морфофункциональные изменения щитовидной железы при ее дисфункции и патологии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № S1–2. С. 99–101. DOI: 10.17816/rmmar43373
6. Платонова Н.М., Маколина Н.П., Рыбакова А.А., Трошина Е.А. Аутоиммунный тиреоидит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 1. С. 29–38. DOI: 10.17116/repro20202601129
7. Хвостовой В.В., Киселев И.Л., Сычев М.Д., и др. Особенности течения, диагностики и лечения опухолей щитовидной железы на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита // Диагностика и лечение опухолей головы и шеи. 2011. № 4. С. 5–11.
8. Древаль А.В., Нечаева О.А., Гарбузов П.И., и др. Показатели качества жизни, психоэмоциональный статус больных диффузным токсическим зобом в отдаленные сроки после радиоiodтерапии // Проблемы эндокринологии. 2013. Т. 59, № 3. С. 13–18.
9. Docimo G., Cangiano A., Romano R., et al. The Human Microbiota in Endocrinology: Implications for Pathophysiology, Treatment, and Prognosis in Thyroid Diseases // *Frontiers in Endocrinology*. 2020. Vol. 11. P. 1–7. DOI: 10.3389/fendo.2020.586529
10. Knezevic J., Starchl C., Berisha A., Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 6. P. 1769. DOI: 10.3390/nu12061769
11. Bargiel P., Szczuko M., Stachowska L., et al. Microbiome Metabolites and Thyroid Dysfunction // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, No. 16. P. 3609. DOI: 10.3390/jcm10163609
12. Zhou H., Yuan Y., Wang H., et al. Gut Microbiota: A Potential Target for Cancer Interventions // *Cancer Management and Research*. 2021. Vol. 13. P. 8281–8296. DOI: 10.2147/CMAR.S328249
13. Zhu Q., Hou Q., Huang S., et al. Compositional and genetic alterations in Graves' disease gut microbiome reveal specific diagnostic biomarkers // *ISME J*. 2021. Vol. 15, No. 11. P. 3399–3411. DOI: 10.1038/s41396-021-01016-7
14. Ворошилаева Е.С., Зорников Д.Л., Паначева Е.А. Сравнительное исследование микробиоты эякулята методом количественной ПЦР и культуральным методом // Вестник РГМУ. 2019. № 1. С. 44–49. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.009
15. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф. Метагеномные исследования и диагностика инфекционных заболеваний // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. № 2. С. 81–89.
16. Малышев В.В., Разумова Д.Н., Шаяхметов Л.К. Метагеномный анализ микробных контаминантов больничной среды и ген 16S рРНК // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № S. С. 333–334.
17. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы. Комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 5. С. 13–50.
18. Красаков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018. Т. 12, № 4. С. 23–29. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.3
19. Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В., Сарьян Э.С., Вавилова Т.В. Оценка пристеночной микробиоты кишечника здоровых людей методом газовой хромато-масс-спектрометрии // *Трансляционная медицина*. 2017. Т. 4, № 6. С. 34–42. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-6-34-42
20. Платонова А.Г., Осипов Г.А., Бойко Н.Б., Кириллова Н.В., Родионов Г.Г. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микробных жирных кислот в биологических жидкостях человека и их клиническая значимость // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015. Т. 60, № 12. С. 46–55.
21. Бурмистрова А.Л., Филиппова Ю.Ю., Нохрин Д.Ю., Тимофеева А.В. Микробный социум экологической ниши: ротовая полость здоровых детей // *Инфекция и иммунитет*. 2018. Т. 8, № 1. С. 54–60. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-54-60
22. Куклина Е.М., Смирнова Е.Н., Некрасова И.В., Балашова Т.С. Роль В-лимфоцитов в презентации аутоантигенов CD4+Т-лимфоцитам при аутоиммунном тиреоидите // Доклады Академии наук. 2015. Т. 464, № 4. С. 508–511. DOI: 10.7868/S0869565215280270
23. Shimizu J., Suzuki N. Associations of intestinal dysbiosis and T cell dysfunctions in patients with collagen related diseases, such as Behcet's disease and relapsing polychondritis // *Int. J. Clin. Rheumatol*. 2019. Vol. 14, No. 4. P. 130–133.
24. Shimizu J., Kubota T., Takada E., et al. Relative abundance of *Megamonas hypermegale* and *Butyrivibrio* species decreased in the intestine and its possible association with the T cell aberration by metabolite alteration in patients with Behcet's disease (210 characters) // *Clin. Rheumatol*. 2019. Vol. 38, No. 5. P. 1437–1445. DOI: 10.1007/s10067-018-04419-8
25. Здор В.В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017. Т. 13, № 2. С. 45–56. DOI: 10.14341/ket2017245-56
26. Трошина Е.А., Сениошкина Е.С. Вклад центральных регуляторов иммунного ответа в развитие заболеваний щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии*. 2019. Т. 65, № 6. С. 458–465. DOI: 10.14341/probl10304
27. Mizutani S., Yamada T., Yachida S. Significance of the gut microbiome in multistep colorectal carcinogenesis // *Cancer Science*. 2020. Vol. 111, No. 3. P. 766–773. DOI: 10.1111/cas.14298

## REFERENCES

1. Kovaleva NI, Korneeva NA. Autoimmune thyroiditis. Modern methods of diagnostics and treatment. *Medicinal herald*. 2006;3(7(23)):22–26. (In Russ.)
2. Healthcare in Russia. 2021: Stat. sb. Moscow: Rosstat; 2021. 171 p. (In Russ.) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf> (accessed 01.04.2022).
3. Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10–19. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl12433
4. Kasatkina EP. Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment (Discussion of the paper by V.V. Fadeev, G.A. Melnichenko,

- G.A. Gerasimov "Autoimmune Thyroiditis: First Step to Consensus"). *Problems of Endocrinology*. 2002;48(3):3–6. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl11596
5. Kucher IA, Chapliev IY. Morphofunctional changes of the thyroid gland in its dysfunction and pathology. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(S1–2):99–101. (In Russ.) DOI: 10.17816/rmmar43373
6. Platonova NM, Makolina NP, Rybakova AA, Troshina EA. Autoimmune thyroiditis and pregnancy: changes in the modern diagnostic and therapeutic paradigms. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(1):29–38. (In Russ.) DOI: 10.17116/repro20202601129
7. Khvostovoy VV, Kiselev IL, Sychov MD, et al. The course, diagnosis, and treatment of thyroid tumors in the presence of chronic autoimmune thyroiditis. *Diagnosis and treatment of head tumors and tumors*. 2011;(4):5–11. (In Russ.)
8. Dreval' AV, Nechaeva OA, Garbuzov PI, et al. Quality of life indices and psychoemotional status of the patients presenting with diffuse toxic goiter during the long-term follow-up after iodine radiotherapy. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(3):13–18. (In Russ.)
9. Docimo G, Cangiano A, Romano R, et al. The Human Microbiota in Endocrinology: Implications for Pathophysiology, Treatment, and Prognosis in Thyroid Diseases. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:1–7. DOI: 10.3389/fendo.2020.586529
10. Knezevic J, Starchl C, Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*. 2020;12(6):1769. DOI: 10.3390/nu12061769
11. Bargiel P, Szczuko M, Stachowska L, et al. Microbiome Metabolites and Thyroid Dysfunction. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(16):3609. DOI: 10.3390/jcm10163609
12. Zhou H, Yuan Y, Wang H, et al. Gut Microbiota: A Potential Target for Cancer Interventions. *Cancer Management and Research*. 2021;13:8281–8296. DOI: 10.2147/CMAR.S328249
13. Zhu Q, Hou Q, Huang S, et al. Compositional and genetic alterations in Graves' disease gut microbiome reveal specific diagnostic biomarkers. *ISME J*. 2021;15(11):3399–3411. DOI: 10.1038/s41396-021-01016-7
14. Voroshilina ES, Zornikov DL, Panacheva EA. Evaluation of the ejaculate microbiota by real-time PCR and culture-based technique. *Bulletin of the RSMU*. 2019;1:44–49. (In Russ.) DOI: 10.24075/vrgmu.2019.009
15. Alekseeva AE, Brusningina NF. Metagenomic research and diagnostics of infectious diseases. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2015;(2):81–89. (In Russ.)
16. Malyshev VV, Razumova DN, Shayakhmetov LK. Metagenomic analysis of microbial contaminants in the hospital environment and the 16S gene. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(S):333–334. (In Russ.)
17. Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP, et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2015;(5):13–50. (In Russ.)
18. Krasakov IV, Litvinenko IV, Rodionov GG, Shantyr II, Svetkina EV. Evaluation of gut microbiota in Parkinson's disease using gas chromatography with mass spectrometric detection. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(4):23–29. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.3
19. Rodionov GG, Shantyr II, Svetkina EV, Sar'yan ES, Vavilova TV. Evaluation of the wall intestinal microbiota of healthy people by gas chromatography — mass spectrometry method. *Translational Medicine*. 2017;4(6):34–42. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-6-34-42
20. Platonova AG, Osipov GA, Boiko NB, Kirillova NV, Rodionov GG. The chromatography-mass spectrometry analysis of microbial fatty acids in human biological fluids and their clinical significance. *Klin Lab Diagn*. 2015;60(12):46–55. (In Russ.)
21. Burmistrova AL, Filippova YuYu, Nokhrin DYU, Timofeeva AV. Society of environmental niche: oral cavity of the healthy children. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(1):54–60. (In Russ.) DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-54-60
22. Kuklina EM, Smirnova EN, Nekrasova IV, Balashova TS. The role of B-lymphocytes in the presentation of autoantigens to CD4+-T-lymphocytes in autoimmune thyroiditis. *Reports of the Academy of Sciences*. 2015;464(4):508–511. (In Russ.) DOI: 10.7868/S0869565215280270
23. Shimizu J, Suzuki N. Associations of intestinal dysbiosis and T cell dysfunctions in patients with collagen related diseases, such as Behcet's disease and relapsing polychondritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2019;14(4):130–133.
24. Shimizu J, Kubota T, Takada E, et al. Relative abundance of Megamonas hypermegale and Butyrivibrio species decreased in the intestine and its possible association with the T cell aberration by metabolite alteration in patients with Behcet's disease (210 characters). *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1437–1445. DOI: 10.1007/s10067-018-04419-8
25. Zdor VV. Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(2):45–56. (In Russ.) DOI: 10.14341/ket2017245-56
26. Troshina EA, Senyushkina ES. The value of central regulators of the immune response in the development of autoimmune thyroid diseases. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):458–465. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl10304
27. Mizutani S, Yamada T, Yachida S. Significance of the gut microbiome in multistep colorectal carcinogenesis. *Cancer Science*. 2020;111(3):766–773. DOI: 10.1111/cas.14298

## ОБ АВТОРАХ

**Кирилл Петрович Раевский**, студент 6-го курса;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>;  
eLibrary SPIN: 9133-3802; e-mail: Sicarius001@gmail.com

\***Михаил Владимирович Соловьев**, канд. мед. наук; адрес:  
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6832-0498>;  
eLibrary SPIN: 1774-3521; e-mail: mvsol@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Kirill P. Rayevskiy**, 6<sup>th</sup> Year Student;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>;  
eLibrary SPIN: 9133-3802; e-mail: Sicarius001@gmail.com

\***Mikhail V. Solovov**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Peterburg, 194044,  
Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6832-0498>;  
eLibrary SPIN: 1774-3521; e-mail: mvsol@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104694>

Научная статья

# Временное протезирование магистральных сосудов конечностей: современный опыт и дальнейшие перспективы применения на передовых этапах медицинской эвакуации

Р.И. Ибрагимов, В.А. Рева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** Исследование посвящено повреждениям магистральных сосудов конечностей и операции временного протезирования магистральных артерий на передовых этапах медицинской эвакуации. Проведен ретроспективный анализ базы регистра боевых повреждений обеих контртеррористических операций в Чеченской Республике, из которого проанализированы случаи временного протезирования артерий, выполненных в передовых лечебных учреждениях.

**Цель исследования** — анализ случаев временного протезирования артерий, выполненных в передовых лечебных учреждениях, а также усовершенствование самой техники операции временного протезирования за счет разработанного авторами инструмента — трехбраншевого механического глубинного сосудорасширителя.

**Материалы и методы.** В общей сложности проанализировано 14 раненых, которым была выполнена операция временного протезирования. Основным показанием к операции являлась некомпенсированная ишемия по классификации В.А. Корнилова, однако исходя из данных регистра операция была выполнена также 5 раненым с компенсированной ишемией и 3 раненым — с необратимой. При этом вторичные ампутации выполнены всего 2 из 14 раненых. Среди раненых с временным протезированием не было выявлено ни одного летального исхода, несмотря на наличие у одного раненого терминального состояния (более 45 баллов по шкале «военно-полевая хирургия состояние при поступлении»).

**Результаты исследования.** В среднем за обе контртеррористические операции в Чеченской Республике средняя продолжительность функционирования временного протеза составила  $18,1 \pm 3,4$  ч при условии, что роль временного протеза в основном выполняли трубки из поливинилхлорида, а профилактику тромбоза проводили местным интраоперационным введением гепаринизированного раствора. Для оптимизации операции временного протезирования авторами был спроектирован и изготовлен (при участии «МИЗ-Ворсма») специальный инструмент — трехбраншевый сосудорасширитель, который облегчает выполнение операции. Его эффективность была изучена на трех анестезированных свиньях массой 45–51 кг в ходе операции временного протезирования бедренных артерий (диаметр сосудов от 3,9 до 4,3 мм) с линейной установкой поливинилхлорид-протезов длиной 3 см и наружным диаметром 5 мм (система от капельного введения инфузионных растворов). В контралатеральную конечность временный протез вводили без применения трехбраншевого сосудорасширителя. Концы протеза фиксировали лигатурами к стенке артерии. Время проведения манипуляции (без учета доступа к артерии) с одним ассистентом с использованием трехбраншевого сосудорасширителя составило 41,1 (39,3–43,4) с, без него — 59,3 (56,8–59,9) с. Манипуляции с временным протезом без использования трехбраншевого сосудорасширителя дважды осложнялись эпизодами соскальзывания сосуда со стенки протеза, что приводило к массивному кровотечению, не отмеченному при использовании расширителя.

**Заключение.** Анализ случаев временного протезирования магистральных артерий конечностей выявил высокую эффективность вмешательства, направленного на остановку кровотечения и сохранение временной перфузии конечности. Вторичные ампутации выполнены 14 % раненых (2/14), случаев летальных исходов зарегистрировано не было. Разработанный инструмент для облегчения операции временного протезирования позволяет сократить сроки вмешательства, уменьшить интраоперационную кровопотерю, ограничить число ассистентов и может быть рекомендован для практического применения на передовых этапах эвакуации.

**Ключевые слова:** временное протезирование; вторичная ампутация; ишемия конечности; ранение; сосудорасширитель; трехбраншевый механический глубинный сосудорасширитель; травма сосуда.

**Как цитировать:**

Ибрагимов Р.И., Рева В.А. Временное протезирование магистральных сосудов конечностей: современный опыт и дальнейшие перспективы применения на передовых этапах медицинской эвакуации // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 127–131. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104694>

Рукопись получена: 11.03.2022

Рукопись одобрена: 03.04.2022

Опубликована: 30.06.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104694>

Research Article

# Temporary prosthetics of the main vessels of the limbs: current experience and further prospects for use at the advanced stages of medical evacuation

Ramazan I. Ibragimov, Viktor A. Reva

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** The study is devoted to the damage to the great vessels of the limbs and the surgery of temporary prosthetics of the main arteries during the advanced stages of a medical evacuation. A retrospective analysis of the database containing information from the register of combat injuries of the first and second Chechen campaigns was carried out, from which cases of temporary prosthetics of arteries performed in advanced medical institutions were analyzed.

**AIM:** The analysis of the cases of temporary artery prosthetics that have been carried out at the advanced medical institutions as well as the improvement of the technique of temporary prosthetic operations with respect to the use of the tool designed and developed by the authors— a three-branch mechanical deep vasodilator.

**MATERIALS AND METHODS:** A total of 14 wounded who underwent the temporary prosthetics operation were analyzed. The main indication for the patients to undergo surgery was uncompensated ischemia according to the classification of V.A. Kornilov, however, based on the data of the register, the operation was also performed on 5 wounded with compensated ischemia and 3 wounded with irreversible ischemia. At the same time, secondary amputations were performed on only 2 of the 14 wounded. Among the wounded with temporary prosthetics, not a single fatal outcome was detected, despite the presence of a terminal condition in one wounded person (more than 45 points on the “MFS-VD” scale (military-field surgery – vascular damage)). On average, for both Chechen campaigns, the average duration of the functioning of the temporary prosthetics was  $8.1 \pm 3.4$  hours, provided that the role of the temporary prosthesis was mainly performed by their polyvinyl chloride tubes, and the prevention of thrombosis was carried out by local intraoperative administration of a heparin solution. To optimize the temporary prosthetics, the authors designed and manufactured (with the participation of MIZ-Vorsma) a special tool — a three-branch vasodilator, which facilitates the operation. The effectiveness of a three-branch vasodilator was studied on three anesthetized large biological objects (pigs weighing 45–51 kg) during the operation of the femoral arteries temporary prosthetics (diameter of the vessels from 3.9 to 4.3 mm) with a linear installation polyvinyl chloride prosthetics with a length of 3 cm and an outer diameter of 5 mm (a system from drip injection of infusion solutions). In the contralateral limb, temporary prosthetics was introduced without the use of a three-branch vasodilator. The ends of the prosthesis were fixed with ligatures to the artery wall. The time of manipulation without taking access to the artery into account with one assistant for temporary prosthetics was 41.1 (39.3–43.4) seconds, without temporary prosthetics — 59.3 (56.8–59.9) seconds. Manipulations with temporary prosthetics without the use of three-branch vasodilator were twice complicated by episodes of vaso slippage from the wall of the prosthesis, which led to massive bleeding. Such cases were not noted when using the expander.

**RESULTS:** As a result, the analysis of cases of temporary prosthetics of the main arteries of the limbs demonstrated the high effectiveness of the intervention aimed at stopping bleeding and maintaining temporary perfusion of the limb. Secondary amputations were performed on 14% of the wounded (2/14), no fatal cases have been reported. The tool developed to facilitate temporary prosthetics surgery can shorten the term of intervention, reduce intraoperative blood loss, limit the number of assistants and can be recommended for practical use in the advanced stages of evacuation.

**Keywords:** limb ischemia; three-branch mechanical deep vasodilator; secondary amputation; temporary prosthetics; vascular damage; vasodilator; wound.

## To cite this article:

Ibragimov RI, Reva VA. Temporary prosthetics of the main vessels of the limbs: current experience and further prospects for use at the advanced stages of medical evacuation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):127–131. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104694>

Received: 11.03.2022

Accepted: 03.04.2022

Published: 30.06.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Улучшение качества оказания помощи пострадавшим с травмой магистральных сосудов конечностей (ТМСК) остается одной из актуальных проблем хирургии поврежденных, поскольку такие травмы сопровождаются высокой летальностью, длительной нетрудоспособностью и зачастую приводят к инвалидности [1]. Встречаемость ТМСК относительно невысока в мирное время (на уровне 2–3 %) и остается высокой (более 10 %) в военное время на протяжении последних десятилетий [2–4]. При ТМСК возникает ишемия, которую по классификации В.А. Корнилова подразделяют на компенсированную, некомпенсированную и необратимую. Операцию временного протезирования (ВП) проводят пострадавшим с некомпенсированной ишемией конечности как первый этап реконструктивно-восстановительной операции, которую заканчивают на этапе специализированной хирургической помощи после эвакуации [5–7]. Чаще всего ВП выполняют импровизированными сосудистыми протезами из полихлорвиниловых (ПВХ) трубок от систем для переливания крови [1, 8].

При выполнении операции ВП хирург сталкивается с определенными трудностями: спазм гладкой мускулатуры травмированного целевого сосуда, несоответствие диаметров данного сосуда и импровизированного сосудистого протеза в пользу последнего, что влечет за собой потребность в дилатации проксимального и дистального концов поврежденного сосуда [9].

*Цель исследования* — анализ случаев ВП артерий, выполненных в передовых лечебных учреждениях, а также усовершенствование самой техники операции ВП за счет разработанного авторами инструмента — трехбраншевого механического глубинного сосудорасширителя (ТБС) (рисунк). Данный инструмент позволяет облегчить операцию ВП при ТМСК за счет упрощения этапа растяжения сосуда и исключения из него действий ассистентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ базы регистра боевых повреждений обеих контртеррористических операций в Чеченской Республике, из которого проанализированы случаи ВП артерий, выполненных на передовых этапах эвакуации. Основным показанием к выполнению операции ВП являлась некомпенсированная ишемия конечности, однако некоторым раненым, как указано в документации, она была выполнена при компенсированной ( $n = 5$ ) и необратимой ( $n = 3$ ) ишемии.

Для оптимизации операции ВП авторами был спроектирован и изготовлен в «МИЗ-Ворсма» ТБС (патент на изобретение № 2769425), который представляет собой модифицированный пинцет с 2 инвертированными браншами, расположенными так, что образуемая ими плоскость перпендикулярна 3-й бранше (механизированной, непарной). Таким образом, противопоставленное

3-й (непарной) бранше пространство остается свободным, что позволяет с данной стороны осуществлять введение в просвет расширенного сосуда трубки. Работа инструмента осуществляется за счет приложения силы хирурга к парным браншам. За счет инвертированного строения последних осуществляется их разведение (первый компонент процесса расширения сосуда). Непарная бранша неинвентирована, ее движение вниз (2-й компонент процесса расширения сосуда) вызывается прогибанием вниз пластинки, расположенной между парными браншами. В момент растяжения сосуда между парными браншами образуется пространство, через которое в сосуд вводится временный протез.

В рамках курса хирургии повреждений «СМАРТ» на 3 анестезированных свиньях массой 45–51 кг проведены операции ВП бедренных артерий (диаметр сосудов от 3,9 до 4,3 мм) ПВХ-протезом длиной 3 см и наружным диаметром 5 мм (система от капельного введения инфузионных растворов). В контралатеральную конечность временный протез вводили без применения ТБС. Концы протеза фиксировали лигатурами к стенке артерии. Время проведения манипуляции (без учета доступа к артерии) фиксировали с помощью секундомера. Наблюдение за животными осуществляли в течение 1,5 ч.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Клиническая часть.** В общей сложности проанализировано 14 раненых, которым была выполнена операция ВП. 13 раненых получили боевые и 1 небоевые повреждения. 5 из 14 раненых доставлены с признаками нестабильности гемодинамики. 9 раненых имели тяжелые и крайне тяжелые повреждения по шкале «военно-полевая хирургия состояние при поступлении» («ВПХ-СП»), и большинство раненых имели кровопотерю более 1000 мл. Основным показанием к операции ВП являлась некомпенсированная ишемия по классификации В.А. Корнилова, однако исходя из данных регистра операция была выполнена также 5 раненым с компенсированной ишемией и 3 раненым — с необратимой. При этом вторичные ампутации выполнены всего 2 из 14 раненых. Среди раненых с ВП не было выявлено ни одного летального исхода, несмотря на наличие у одного раненого терминального состояния (более 45 баллов по шкале «ВПХ-СП»).

В среднем за обе контртеррористические операции в Чеченской Республике средняя продолжительность функционирования временного протеза составила  $18,1 \pm 3,4$  ч при условии, что роль временного протеза в основном выполняли трубки из ПВХ, а профилактику тромбоза проводили местным интраоперационным введением гепаринизированного раствора.

**Экспериментальная часть.** В экспериментах на установку временного протеза в артерию с использованием трехбраншевого сосудорасширителя потребовалось  $41,1 (39,3–43,4)$  с, в операции участвовал один ассистент.

Аналогичная операция с двумя ассистентами без использования сосудорасширителя заняла 59,3 (56,8–59,9) с. После снятия сосудистых зажимов и восстановления естественного кровотока через временный протез «подтеканий» на видимом протяжении не было обнаружено.

Манипуляции с установкой временного протеза без использования сосудорасширителя дважды осложнялись эпизодами соскальзывания сосуда со стенки протеза, что приводило к массивному кровотечению, чего не было отмечено при использовании расширителя. Эксперимент показал, что разработанное устройство для облегчения операции ВП эффективно расширяет просвет целевого поврежденного магистрального сосуда среднего и крупного калибра в трех направлениях, позволяет облегчить манипуляцию введения временного протеза в просвет поврежденного сосуда за счет растяжения стенок последнего, сокращает сроки выполнения операции ВП, требует меньшего количества ассистентов. Облегчение операции ВП, в свою очередь, приведет к снижению количества раненых с некомпенсированной ишемией конечности и потенциально может снизить число ампутаций.

## ВЫВОДЫ

Анализ случаев ВП магистральных артерий конечностей выявил высокую эффективность вмешательства, направленного на остановку кровотечения и сохранение

временной перфузии конечности. Вторичные ампутации выполнены 14 % раненых (2/14), случаев летальных исходов зарегистрировано не было. Разработанный инструмент для облегчения операции ВП позволяет сократить сроки вмешательства, уменьшить интраоперационную кровопотерю, ограничить число ассистентов и может быть рекомендован для практического применения на передовых этапах эвакуации.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа проведена при грантовой поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

**Вклад авторов.** Р.И. Ибрагимов — анализ полученных данных, написание текста, выполнение клинической части исследования и разработка инструмента, обзор литературы; В.А. Рева — концепция и дизайн исследования, выполнение его экспериментальной части, исправление текста, реализация инструмента. Авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самохвалов И.М., Завражнов А.А., Корнилов Е.А. Результаты применения временного протезирования при боевых повреждениях артерий конечностей // Военно-медицинский журнал. 2006. Т. 327, № 9. С. 29–33.
2. Боровский И.Э. Временное протезирование артерий в остром периоде шокогенной травмы с повреждением магистральных сосудов: дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2004. 167 с.
3. Ишутин И.С. Шунтирование сосудов как временный этап дальнейшего восстановления их проходимости. В сб.: Вопросы патофизиологии и интенсивной терапии в хирургии. Красноярск, 1980. С. 142–144.
4. Абышов Н.С. Ближайшие и отдаленные результаты аутовенозных реконструкций артерий конечностей при травматических повреждениях // Ангиология и сосудистая хирургия. 2002. Т. 8, № 4. С. 103–109.
5. Корнилов Е.А. Временное протезирование магистральных артерий при боевой хирургической травме на этапах медицинской эвакуации (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2006. 165 с.
6. Петухов А.В. Временное протезирование при ранении магистральных сосудов: дис. ... докт. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2004. 118 с.
7. Червиняк А.Н. Ближайшие и отдаленные результаты лечения пострадавших с повреждением магистральных сосудов конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль: Гос. мед. акад., 2004. 24 с.
8. Бельков Ю.А., Расулов Р.А., Дубинин Е.Ф. Лечение сочетанных повреждений подвздошных сосудов // Ангиология и сосудистая хирургия. 1997. Т. 3, № 3. С. 113–114.
9. Рева В.А. Травмы и ранения кровеносных сосудов: открытые, эндоваскулярные и гибридные методы лечения: дис. ... докт. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2021. 483 с.

## REFERENCES

1. Samokhvalov IM, Zavrazhnov AA, Kornilov EA. The results of the use of temporary prosthetics for combat injuries of the arteries of the extremities. *Military Medical Journal*. 2006;327(9):29–33. (In Russ.)
2. Borovsky IE. *Vremennoye protezirovaniye arteriy v ostrom periode shokogennoy travmy s povrezhdeniyem magistral'nykh sosudov* [dissertation]. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2004. 167 p. (In Russ.)
3. Ishutin IS. Shunting of blood vessels as a temporary stage of further restoration of their patency. In: *Problems of Pathophysiology and Intensive Care in Surgery*. Krasnoyarsk; 1980. P. 142–144. (In Russ.)

4. Abyshov NS. Immediate and long-term results of autovenous reconstruction of the arteries of the extremities in traumatic injuries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2002;8(4):103–109. (In Russ.)
5. Kornilov E.A. *Vremennoye protezirovaniye magistral'nykh arteriy pri boyevoy khirurgicheskoy travme na etapakh meditsinskoy evakuatsii* [dissertation]. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2006. 165 p. (In Russ.)
6. Petukhov AV. *Vremennoye protezirovaniye pri ranenii magistral'nykh sosudov* [dissertation]. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2004. 118 p. (In Russ.)
7. Chervinyak AN. *Blizhayshiye i otdalennyye rezul'taty lecheniya postradavshikh s povrezhdeniyem magistral'nykh sosudov konechnostey* [dissertation abstract]. Yaroslavl': State Medical Academy Publishing House; 2004. 24 p. (In Russ.)
8. Belkov YuA, Rasulov RA, Dubinin EF. Treatment of combined injuries of the iliac vessels. *Angiology and vascular surgery*. 1997;3(3):113–114. (In Russ.)
9. Reva V.A. *Travmy i raneniya krovenosnykh sosudov: otkrytyye, endovaskulyarnyye i gibridnyye metody lecheniya* [dissertation]. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2021. 483 p. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Рамазан Ибрагимович Ибрагимов**, курсант 6 курса 2 факультета; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 2252-6363; e-mail: r.ibrgmv@yandex.ru

**Виктор Александрович Рева**, преподаватель кафедры военно-полевой хирургии; eLibrary SPIN: 8848-3254; e-mail: vreva@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Ramazan I. Ibragimov**, cadet of the 6<sup>th</sup> year of the 2<sup>nd</sup> faculty; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 2252-6363; e-mail: r.ibrgmv@yandex.ru

**Viktor A. Reva**, lecturer at the Military Field Surgery Department; eLibrary SPIN: 8848-3254; e-mail: vreva@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104679>

Научная статья

# Хирургическое лечение больных с разрывами трахеи

Е.А. Тищенко, Е.Е. Фуфаев, О.В. Баринов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** В настоящее время частота ятрогенных разрывов трахеи составляет в среднем 0,02–0,07 % при плановой трахеостомии и интубации, однако при экстренном выполнении процедуры этот показатель возрастает до 15 %. Целесообразность и обоснованность применения того или иного метода лечения повреждений трахеи являются предметом дискуссий среди авторов научных исследований и специалистов. Не существует единой общепринятой методики лечения, которая была бы эффективна при различных видах и степенях повреждения стенки трахеи.

**Цель** — определить показания к различным видам хирургического вмешательства на основе анализа результатов лечения больных с разрывами трахеи.

**Материалы и методы.** В исследование включено 12 пациентов с ятрогенными разрывами трахеи. Всем пациентам проводилась комплексная диагностика физикальными, лабораторными, лучевыми и инструментальными методами исследования, а также произведен анализ эффективности различных методов лечения разрыва трахеи в зависимости от характера травмы.

**Результаты.** Пациентам с повреждением трахеи 1-й и 2-й степени с отсутствием, либо неосложненным течением газового синдрома показано консервативное лечение. Для пациентов с повреждением трахеи 2-й степени и прогрессирующим газовым синдромом эффективны наложение трахеостомы и дренирование средостения. При разрывах на всю глубину стенки (3А и 3Б степени) показано выполнение оперативного вмешательства с ушиванием трахеи. В случае функциональной неоперабельности больного с тяжелыми разрывами трахеи одним из эффективных вариантов лечения является применение экстракорпоральной мембранной оксигенации в сочетании с миниинвазивными дренирующими вмешательствами.

**Заключение.** Сформулированы показания к различным методам лечения больных с разрывами трахеи. Выработанный алгоритм ведения применяется при оказании помощи пациентам с повреждением трахеи в стационарах Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

**Ключевые слова:** интубация; миниинвазивная хирургия; разрыв трахеи; трахеостомия; фибробронхоскопия; экстракорпоральная мембранная оксигенация; ятрогенное повреждение.

## Как цитировать:

Тищенко Е.А., Фуфаев Е.Е., Баринов О.В. Хирургическое лечение больных с разрывами трахеи // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 133–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104679>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104679>

Research Article

# Surgical treatment of patients with ruptures of the trachea

Egor A. Tishchenko, Evgeniy E. Fufaev, Oleg V. Barinov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Currently, the incidence of iatrogenic ruptures of the trachea averages 0.02–0.07% with elective tracheostomy and intubation, but in the event of an emergency procedure, this figure rises to 15%. The feasibility and validity of the use of one or another method of treating tracheal injuries is the subject of discussion among the authors of scientific studies and specialists. There is no single generally accepted method of treatment that would be effective for various types and degrees of damage to the tracheal wall.

**AIM:** to determine the indications for various types of surgical intervention based on the analysis of the results of treatment of patients with tracheal ruptures.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 10 patients with iatrogenic tracheal ruptures. All patients underwent a comprehensive diagnosis using physical, laboratory, radiation and instrumental methods of research, as well as an analysis of the effectiveness of various methods of treating tracheal rupture, depending on the nature of the injury.

**RESULTS:** Patients with grade 1 and 2 tracheal injury with no or uncomplicated gas syndrome are treated conservatively. In patients with grade 2 tracheal injury and progressive gas syndrome, tracheostomy and mediastinal drainage are effective. With ruptures to the entire depth of the wall (3A and 3B degrees), surgical intervention with suturing of the trachea is indicated. In the case of functional inoperability of a patient with severe tracheal ruptures, one of the effective treatment options is the use of extracorporeal membrane oxygenation in combination with minimally invasive drainage interventions.

**CONCLUSION:** indications for various methods of treatment of patients with tracheal ruptures have been formulated. The developed management algorithm is used in providing care to patients with tracheal injury in hospitals of the S.M. Kirov Military Medical Academy.

**Keywords:** extracorporeal membrane oxygenation; fibrobronchoscopy; iatrogenic injury; intubation; minimally invasive surgery; tracheal rupture; tracheostomy.

**To cite this article:**

Tishchenko EA, Fufaev EE, Barinov OV. Surgical treatment of patients with ruptures of the trachea. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):133–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104679>

Received: 10.03.2022

Accepted: 03.04.2022

Published: 30.06.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Частота ятрогенных разрывов трахеи составляет в среднем 0,2–0,7 % при выполнении чрескожной трахеостомии и 0,5–1 % при эндобронхиальной интубации трахеи. Риск осложнения в виде травмирования трахеи значительно возрастает (до 15 %), если манипуляции проводятся по экстренным показаниям [1, 2]. Факторами риска ятрогенного повреждения являются: возраст выше 50 лет, повышенный ИМТ, женский пол и длительный прием кортикостероидов [3]. Наиболее часто при ятрогенных травмах повреждается мембранозная часть трахеи [4].

В настоящее время используется несколько классификаций разрывов трахеи. В Российской Федерации — в основном классификация М.И. Перельмана (1972 г.) [5], а также морфологическая классификация G. Cardillo et al. (2010 г.), основанная на характеристиках разрывов оболочек стенки трахеи [6].

Типичными признаками при трахеобронхиальном повреждении могут быть подкожная эмфизема, пневмомедиастинум и пневмоторакс [2]. Также может иметь место острая дыхательная недостаточность. У пациентов с ранее существовавшей дыхательной недостаточностью дифференциальная диагностика может быть затруднена. В некоторых источниках сообщается о случаях кровохарканья [7], пневмоперикарда, стенокардии и шока [8].

Рентгенография груди и шеи — это начальный инструментальный метод диагностики, и он может выявить такие признаки повреждения трахеи, как подкожная эмфизема, пневмомедиастинум или пневмоторакс с коллапсом легкого [9].

Компьютерная томография эффективна в диагностике трахеобронхиальных повреждений в 71 % случаев, а при применении 3D-реконструкции диагностическая точность исследования, по данным некоторых авторов, увеличивается до 94 % [10].

Бронхоскопия на сегодняшний день является основным методом диагностики локализации, а также определения степени тяжести повреждения трахеи [11].

В настоящее время целесообразность и обоснованность применения того или иного метода лечения повреждений трахеи являются предметом дискуссий среди авторов научных исследований и специалистов. Не существует единой и общепринятой методики лечения, которая была бы эффективна при различных видах и степенях повреждения стенки трахеи. Кроме того, при наличии

показаний к хирургическому вмешательству остро встает вопрос о выборе доступа и объеме операции.

*Цель исследования* — определить показания к различным видам хирургического вмешательства на основе анализа результатов лечения больных с разрывами трахеи.

В процессе исследования решались следующие задачи:

1. Определить эффективность различных методов лечения повреждений трахеи в зависимости от характера травмы.

2. Оценить возможность применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) при лечении больных с повреждением трахеи.

3. Оценить результаты лечения больных в отдаленном периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании представлен ретроспективный анализ результатов лечения 12 больных с разрывами трахеи в клиниках Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова в период с 2015 по 2020 г. Проведен анализ основных характеристик разрывов трахеи и особенностей их диагностики и лечения. Отдаленные результаты лечения оценивали путем контрольного обследования, включающего контрольную фибробронхоскопию (ФБС) и компьютерную томографию (КТ) груди. Также проведено анкетирование пациентов.

Среди 12 пациентов было 4 мужчин (33,3 %) и 8 (66,7 %) женщин. Возраст больных варьировал от 30 до 64 лет, медиана 51,7 [46,75; 61,25].

У 10 пациентов (83,3 %) выявлено манжеточное повреждение трахеи; у 1 (8,3 %) — вследствие осложненной трахеостомии; у 1 (8,3 %) — прямое повреждение хирургическим инструментом. Установить наличие разрыва интраоперационно удалось у 3 больных (25 %). У остальных повреждение диагностировано в течение первых часов после операции при ФБС, показаниями для проведения которой была характерная клиническая картина.

Способность к самостоятельному дыханию сохранилась у 8 пациентов (66,7 %), 4 (33,3 %) потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), причем 3 из них (25 %) с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ). Параметры ИВЛ представлены в табл. 1.

У всех пациентов имелись различные клинические проявления травмы, среди которых основным был газовый

**Таблица 1.** Параметры ИВЛ у больных с разрывами трахеи

Пациент	Дыхательный объем (ДО), мл	ПДКВ, мм вод. ст.	Длительность ИВЛ, сут
А	450–550	3	3
П	450–500	3	2
Т	450–500	4	6
Б	500–600	–	4

**Таблица 2.** Клинические проявления повреждения трахеи

Количество пациентов	Синдром				
	эмфизема средостения	подкожная эмфизема		двусторонний пневмоторакс	
		Ограниченная	Распространенная	Закрытый	Напряженный
<i>N</i>	8	5	3	1	1

синдром. Его интенсивность варьировала от степени повреждения и от способности больного к самостоятельному дыханию. У 9 пациентов (75 %) отмечалась подкожная эмфизема, из них у 5 (41,7 %) ограниченная, у 3 (25 %) — распространенная (классификация Е.А. Вагнера [12]). У 2 больных (16,7 %) отмечалась эмфизема средостения. У 2 пациентов (16,7 %) диагностирован двусторонний пневмоторакс, причем у одного из них напряженный (табл. 2).

Всем больным выполнялась ФБС. Разрыв только слизистого и/или подслизистого слоя стенки трахеи выявлен у 7 больных (58,3 %). У остальных 5 пациентов (41,7 %) диагностирован полный разрыв трахеи.

Для верификации повреждения трахеи пациентам проводили физикальное обследование, а также использовали инструментальные методы исследования, такие как рентгенография органов грудной клетки (Rg ОГК) и КТ груди, ФБС, а также лабораторные — клинический анализ крови (КАК).

Динамику состояния пациентов оценивали по данным физикального обследования, ФБС, Rg ОГК и КТ груди, КАК.

Выполнение трахеостомии было необходимо 7 пациентам (58,3 %). В случае продолжительной ИВЛ и/или нарастания газового синдрома для изоляции зоны разрыва от трахеобронхиальной дискинезии (ТБД) 5 пациентам (41,7 %) манжету интубационной трубки раздували ниже зоны повреждения.

Пяти больным (41,7 %) с неполным разрывом стенки трахеи проводилось консервативное лечение. Трех больных (25 %) лечили с применением минимально инвазивных методик — трахеостомии и дренирования средостения. В 3 случаях (25 %) выполнено хирургическое лечение. Одному пациенту (8,3 %) проведена вено-венозная ЭКМО в качестве альтернативы оперативному вмешательству. Экстракорпоральная поддержка осуществлялась при помощи аппарата MAQUET Cardiohelp в течение 6 сут.

Для более полной оценки тяжести травмы и выработки наиболее оптимальной тактики лечения пациентов все повреждения трахеи дифференцировались согласно классификации G. Cardillo et al. [6].

С целью оценки отдаленных изменений в трахее выполняли контрольную КТ груди и ФБС. Сроки наблюдения составили от 6 мес до 5 лет.

Для оценки качества жизни в отдаленном периоде использовали опросник SF-36, который позволяет дать количественную характеристику физического, эмоционального, социального компонентов качества жизни.

Базу данных формировали на персональном компьютере в электронных таблицах Excel пакета MS Office 2016 («Microsoft Corporation», США). Статистическую описательную обработку результатов исследования проводили с использованием методов непараметрического анализа.

В ходе исследования применялись следующие процедуры и методы статистического анализа:

Проводилась оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Колмогорова–Смирнова.

Для описания центральных тенденций и дисперсий количественных признаков, не требующих приближенно нормального распределения, использовались медиана и интерквартильный размах (25 и 75 % процентиля) (*Me* [LQ; UQ]) [13, 14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Консервативное лечение повреждения трахеи проводилось 5 пациентам (41,7 %). Из них у 2 (16,7 %) была 1-я степень разрыва трахеи и у 3 (25 %) — 2-я степень. Протяженность повреждения у данных пациентов не превышала 35 мм (табл. 3).

**Таблица 3.** Характеристика повреждений трахеи у пациентов, получавших консервативное лечение (*n* = 5)

Пациент	Степень повреждения	Протяженность разрыва, мм
1	1	25
2	1	30
3	2	33
4	2	35
5	2	35

Данные пациенты в первые 3 сут после получения повреждения находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с целью круглосуточной оценки у 3 больных (25 %) со 2-й степенью разрыва динамики газового синдрома и у 2 больных (16,7 %) с 1-й степенью — раннего его выявления.

Пациентам проводилась контрольная ФБС раз в 2 сут в течение первых 5 сут, затем раз в 6–7 сут в течение всего оставшегося времени лечения. Выполнение каждой ФБС сопровождалось санацией ТБД.

Рентгенконтроль у данных пациентов осуществлялся с помощью контрольной Rg груди каждый день в первые 4–5 сут, затем — раз в 3–6 сут весь оставшийся период лечения. КТ груди выполнялась всем пациентам в день получения повреждения трахеи и перед выпиской. Трём пациентам (25 %) с подкожной эмфиземой контрольную КТ груди выполнили дополнительно на 7-е сут после получения разрыва трахеи.

Данным пациентам проводилась антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия с целью купирования воспалительных явлений в средостении в течение 7–12 сут. С целью ранней диагностики инфекционных осложнений проводился мониторинг уровня лейкоцитов крови и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) Кальф-Калифа (табл. 4).

Таким образом, консервативное лечение показано пациентам с повреждением трахеи 1-й и 2-й степени с отсутствием либо неосложненным газовым синдромом с положительной его динамикой.

Критериями эффективности консервативного лечения являются: отсутствие инфекционных осложнений, постепенное купирование газового синдрома, оцениваемое при проведении контрольных Rg ОГК и КТ груди, а также

удовлетворительное течение репаративного процесса в месте повреждения трахеи, оцениваемое при динамических ФБС.

**Анализ минимально инвазивных методов лечения повреждения трахеи.** Во всех ситуациях тактика лечения определялась решением консилиума, состоящего из анестезиологов, торакальных хирургов, эндоскопистов. У 3 пациентов (25 %) со 2-й степенью повреждения трахеи протяженностью 36, 38 и 40 мм в ходе консервативного лечения отсутствовала положительная, а затем появилась отрицательная динамика газового синдрома, проявляющаяся развитием клинической картины дыхательной недостаточности — увеличением ЧДД, возбуждением, тахикардией. После подтверждения физикальных данных лучевыми методами исследования (Rg ОГК, КТ груди), принято решение о выполнении данным пациентам дренирования переднего средостения. В качестве превентивной меры профилактики острой дыхательной недостаточности, данным пациентам также выполнена трахеостомия с последующей установкой трахеостомической трубки, через которую производилась кислородная поддержка самостоятельного дыхания больного. Манжету раздували ниже места повреждения с целью снижения нагрузки на область дефекта. Динамика насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ) представлена в табл. 5.

На 8-е сут всем 3 пациентам произведена деканюляция трахеи. Сброс воздуха по дренажам у первого пациента продолжался в течение 3 сут, у второго — 5 сут, у третьего — 6 сут.

Таким образом, наложение трахеостомы с раздуванием трахеостомической трубки ниже дефекта и дренирование средостения эффективно у пациентов с повреждением трахеи 2-й степени и отрицательной динамикой газового

**Таблица 4.** Мониторинг уровня лейкоцитов крови и ЛИИ у пациентов, получавших консервативное лечение ( $n = 5$ )

Пациент	Сутки после повреждения									
	1-е		3-и		5-е		7-е		10-е	
	WBC, $n \times 10^9/л$	ЛИИ								
1	7,3	0,53	8,2	0,76	7,9	0,71	6,4	0,63	6,2	0,58
2	8,1	0,91	8,7	1,23	8,3	0,84	7,2	0,76	7,1	0,81
3	9,4	1,45	10,1	1,51	9,7	1,36	6,5	0,94	6,8	0,83
4	9,0	1,23	8,7	1,16	8,5	1,25	7,8	0,91	5,9	0,72
5	10,2	1,58	11,4	1,63	10,8	1,12	7,9	1,03	6,4	0,69

**Таблица 5.** Оценка насыщения крови кислородом у пациентов с дренированием средостения и трахеостомией ( $n = 3$ )

Пациент	Уровень $SpO_2$ , %								
	до проведения манипуляций	1-е сут	2-е сут	3-и сут	4-е сут	5-е сут	6-е сут	7-е сут	
1	89	98	99	98	99	—	—	—	
2	87	95	97	96	97	98	98	—	
3	92	93	95	95	96	97	99	99	

синдрома. Преимуществом данных манипуляций является их более легкая по сравнению с открытым оперативным вмешательством переносимость пациентом, профилактика развития застойных явлений в легких и возможность осуществлять контроль динамики эмфиземы средостения с помощью дренажей.

**Анализ оперативных методов лечения повреждения трахеи.** Среди наблюдаемых пациентов оперативное лечение выполнено 3 (25 %) больным с разрывами трахеи. Показаниями к оперативному вмешательству у данных больных являлись: глубокое повреждение трахеи (степень 3А у 2 (16,7 %) больных и 3Б у 1 (8,3 %) больного) и отрицательная динамика газового синдрома, проявляющаяся нарастанием клинических признаков острой дыхательной недостаточности.

Поскольку тактика лечения данных пациентов определялась индивидуально, далее представлено подробное описание клинических случаев.

**Больной А., 54 года**, urgently оперирован по поводу острого калькулезного холецистита. В ходе выполнения общей анестезии, при установке эндотрахеальной трубки произведено манжеточное повреждение трахеи. Разрыв диагностирован в ходе операции: появились клинические признаки газового синдрома (эмфизема мягких тканей груди, шеи, лица). Для верификации причины эмфиземы произведена ФБС, при которой на задней стенке в области бифуркации (на 5 см выше) визуализировалось линейное повреждение трахеи на всю ее глубину протяженностью 45 мм. В ходе интраоперационного консилиума принято решение о выполнении трахеостомии с переносом манжеты ниже уровня разрыва. На момент завершения оперативного вмешательства по поводу основного заболевания: ЧДД 18 в мин, дыхание с помощью ИВЛ с ПДКВ = 3, SpO<sub>2</sub> 96 % при концентрации кислорода в подаваемой газовой смеси 50 %. Прогрессирование газового синдрома. При повторной ФБС протяженность разрыва составила 50 мм. Принято решение о выполнении правосторонней торакотомии, ушивания трахеи и дренирования средостения. В послеоперационном периоде: сброс воздуха по дренажу незначительный, продолжался 5 сут. На 7-е сут выполнена КТ груди, контроль признаков наличия газа в средостении. Произведено удаление дренажа. Дыхание самостоятельное через трахеостомическую трубку на 3-и сут после операции. Деканюляция трахеи на 7-е сут. Контрольная ФБС: на 2-е сут — визуализируется линейный дефект, покрытый полоской фибрина; на 5-е сут — формирование грануляционной ткани; на 7-е сут — тонкая красноватая нитевидная линия повреждения с признаками частичного заживления; 14-е сут — место повреждения розового цвета, признаки стенозирования трахеи отсутствуют. Все ФБС завершались санацией ТБД. Во время лечения проводилась антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия с целью купирования воспалительных явлений в средостении в течение 7–12 сут. Инфекционных осложнений не возникло. Выздоровление.

**Больной Б., 49 лет**, оперирован по поводу бронхогенной кисты средостения. В ходе оперативного вмешательства повреждена трахея на всю глубину ее стенки ниже бифуркации с переходом на правый главный бронх, протяженностью 60 мм. Повреждение визуализировано интраопреационно после удаления опухоли. Учитывая нарастающие признаки острой дыхательной недостаточности (дыхание с помощью ИВЛ, SpO<sub>2</sub> 86 % на момент визуализации повреждения) и невозможность установить манжету интубационной трубки ниже места повреждения, принято решение об ушивании трахеи, используя правый торакотомический доступ. Операция завершилась установкой трахеостомической трубки и дренированием средостения и правой плевральной полости. По завершении операции произведена контрольная ФБС, состоятельность швов удовлетворительная. Сброс воздуха по медиастинальному дренажу в 1-е сут после операции незначительный, 2–6-е сут — положительная динамика, на 7-е сут сброс воздуха отсутствовал. По результатам контрольной КТ на 8-е сут отмечались следы газа в средостении, что свидетельствовало о тенденции к регрессу эмфиземы. На 9-е сут после операции медиастинальный дренаж удален. Дренаж в плевральной полости удален на 5-е сут послеоперационного периода, так как сброс воздуха по нему отсутствовал. На 4-е сут самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку с периодической кислородной поддержкой. Деканюляция трахеи на 9-е сут. Контрольные ФБС проводились на 3-и, 7-е, 14-е сут после операции, динамика репаративных процессов удовлетворительная. Все ФБС завершались санацией ТБД. Во время лечения проводилась антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия с целью купирования воспалительных явлений в средостении в течение 7–12 сут. Инфекционных осложнений не возникло. Выздоровление.

**Больная Т., 30 лет**, оперирована по поводу анкилоза правого височнонижнечелюстного сустава. В ходе выполнения трахеостомии повреждена задняя стенка шейного отдела трахеи на всю ее глубину протяженностью 50 мм. Учитывая нарастающие клинические признаки газового синдрома и острой дыхательной недостаточности, принято решение об отмене операции по поводу основного заболевания и ушивании дефекта трахеи с доступом путем переднего срединного разреза от проекции щитовидного хряща до рукоятки грудины с разделением передней группы мышц шеи. Несмотря на выполненную операцию, состояние больной ухудшилось. Отмечено нарастание газового синдрома, клиника острой дыхательной недостаточности, гипоксии головного мозга и острой сердечно-сосудистой недостаточности. Принято решение о прекращении операции. Выполнена установка манжеты трахеостомической трубки ниже места повреждения. Клинические признаки напряженного двухстороннего пневмоторакса, эмфиземы средостения, острой гипоксии головного мозга. Дренирование плевральных полостей и средостения. Через 2 ч после операции проведена

контрольная ФБС — визуализируется зияющий неправильной веретенообразной формы дефект трахеи на всю глубину ее стенки размерами 50 × 20 мм. Общее состояние больной в 1-е сут после операции — тяжелое. Пациентка в отделении реанимации, дыхание через трахеостому с помощью ИВЛ с ПДКВ = 4, концентрация кислорода в подаваемой газовой смеси 30 %. На 3-и сут после операции в клиническом анализе крови лейкоцитоз  $12,3 \times 10^9/\text{л}$ , выполнена КТ груди — диагностирована двухсторонняя полисегментарная пневмония, медиастинит. Назначена антибиотикотерапия препаратом «Меропенем». На 5-е сут состояние пациентки крайне тяжелое. Лейкоцитоз  $10,7 \times 10^9/\text{л}$ . Консультация нейрохирурга: постгипоксическая энцефалопатия, отек головного мозга. Нарастающая клиника острой сердечной недостаточности. На 6-е сут пациентка скончалась.

Таким образом, небольшое число наблюдений не позволяет делать однозначные выводы, однако можно предварительно считать, что показаниями к использованию хирургических методов лечения повреждения трахеи являются: разрывы 3А и 3Б степени, а также нарастающие признаки газового синдрома и острой дыхательной недостаточности. Также можно сделать вывод, что завершение операции дренированием средостения и выполнением трахеостомии, с раздуванием, по возможности, манжеты эндотрахеальной трубки ниже места повреждения, уменьшает вероятность возникновения осложнений в послеоперационном периоде.

Опыт использования ЭКМО при лечении разрыва трахеи. В литературе описаны редкие случаи, когда пациенту с разрывом трахеи и показаниями к оперативному лечению, но при этом невозможностью по тем или иным причинам его выполнить, проводилось ЭКМО, как альтернативный вариант [15]. Мы имеем опыт лечения одного больного с применением ЭКМО при повреждении трахеи.

**Пациент П., 64 года**, оперирован по поводу калькулезного холецистита. В процессе интубации в ходе выполнения анестезиологического пособия повреждена трахея. Разрыв диагностирован в первые 2 ч после операции — в следствие появления клиники газового синдрома (подкожная эмфизема груди, шеи) принято решение о выполнении ФБС, при которой визуализировалось линейное повреждение задней стенки трахеи на всю ее толщину, локализующееся под бифуркацией с переходом на правый главный бронх. Протяженность разрыва составляла 70 мм. При проведении КТ груди диагностирован правосторонний пневмоторакс, эмфизема средостения. В ходе консилиума принято решение о выполнении дренирования переднего средостения и плевральной полости. Отрицательной динамики газового синдрома не наблюдалось.

На 2-е сут после операции по поводу основного заболевания, состояние пациента ухудшилось — появились клинические признаки дыхательной недостаточности,

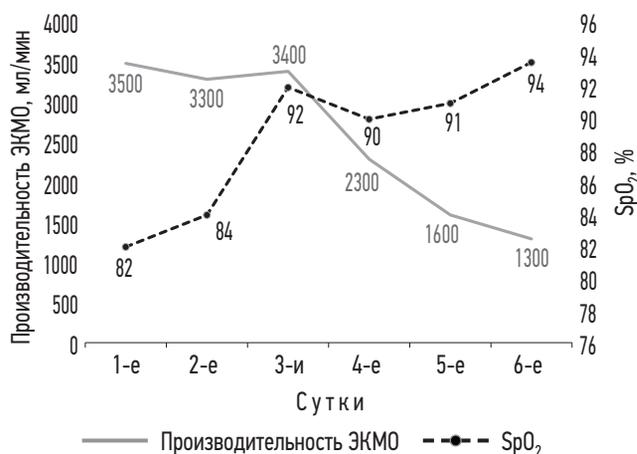
такие как кашель, тахипноэ, одышка, возбуждение. Частота дыхательных движений (ЧДД) 22,  $\text{SpO}_2$  84 %, гемодинамически нестабилен. При проведении КТ груди диагностирована левосторонняя полисегментарная пневмония. В ходе консилиума сделан вывод, что пациент функционально неоперабелен ввиду невозможности выполнения однократной интубации для ушивания трахеи. Больному проводилось дыхание через трахеостому с помощью ИВЛ с ПДКВ = 3, однако из-за частично коллабированного правого легкого вследствие пневмоторакса, левосторонней пневмонии и недостаточности кровообращения состояние пациента ухудшалось. Принято решение применить к пациенту ЭКМО посредством веновенозного контура. Предполагалось, что данная процедура снизит нагрузку на легкие и стабилизирует гемодинамические показатели пациента.

Через 2 ч после подключения ЭКМО состояние пациента стабилизировалось. Продолжена поддержка ИВЛ с ПДКВ = 3.

На 2-е сут после подключения ЭКМО на фоне удовлетворительного расправления легких пациент переведен на самостоятельное дыхание через трахеостому с кислородной поддержкой. Проведена контрольная ФБС — визуализируется линейный дефект трахеи, края с незначительным диастазом 4–5 мм, покрыты фибрином в виде полоски. В клиническом анализе крови — лейкоцитоз  $10,5 \times 10^9/\text{л}$ , ЛИИ 1,54, проводится антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия с целью купирования воспалительных явлений в средостении в течение 12 сут.

На 3-и сут на фоне улучшения состояния больного началось поэтапное снижение производительности ЭКМО, на 6-е сут экстракорпоральная поддержка прекращена (см. рисунок).

На фоне антибиотикотерапии уровень лейкоцитов нормализовался на 3-е сут после начала экстракорпоральной поддержки, ЛИИ также держался в пределах референсных значений.



**Рисунок.** Производительность ЭКМО и уровень насыщения крови кислородом у пациента в течение 6 сут экстракорпоральной поддержки

**Таблица 6.** Результаты анкетирования пациентов с разрывами трахеи

Показатели	Группы		
	1 (n = 5), Me [LQ; UQ]	2 (n = 5), Me [LQ; UQ]	3 (n = 5), Me [LQ; UQ]
Физическое функционирование	69,4 [58,6; 72,3]	59,3 [50,2; 67,3]	54,7 [49,6; 61,2]
Ролевое функционирование	56,3 [47,9; 65,2]	52,5 [45,8; 63,4]	48,6 [43,1; 54,3]
Интенсивность боли	78,4 [65,2; 86,6]	66,2 [58,6; 74,1]	58,2 [54,8; 63,2]
Общее здоровье	54,9 [49,8; 60,9]	48,7 [42,9; 55,8]	52,4 [45,5; 59,7]
Жизненная активность	75,7 [63,4; 79,7]	62,6 [58,2; 67,1]	58,9 [53,3; 64,1]
Социальное функционирование	80,1 [71,2; 88,3]	75,2 [70,7; 82,3]	73,2 [67,9; 79,2]
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	60,2 [53,5; 65,8]	65,4 [57,4; 80,9]	58,5 [52,4; 64,1]
Психическое здоровье	78,4 [69,4; 85,7]	72,1 [63,1; 79,6]	69,3 [61,7; 75,8]
Физический компонент здоровья	64,8 [59,2; 70,8]	56,3 [51,4; 59,8]	53,5 [49,2; 56,3]
Психический компонент здоровья	73,6 [67,9; 79,1]	68,5 [62,7; 75,5]	70 [64,5; 75,4]

В ходе проведения контрольных ФБС на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 20-е сут после подключения пациента к ЭКМО визуализировались репаративные процессы в зоне повреждения.

Рентгенконтроль газа в плевральной полости и средостения проводился с помощью Rg груди каждый день в первые 5 сут после начала экстракорпоральной поддержки, затем каждые 3 дня до 15 сут. КТ груди проводилось на 5-е, 12-е и 20-е сут. На 12-е сут признаков наличия газа в плевральной полости и средостении не было. Сброс воздуха по дренажам после купирования пневмоторакса и эмфиземы средостения был незначительным, на 10-е сут отсутствовал. На 12-е сут дренажи удалены.

Пациент выписан на 25-е сут после получения повреждения трахеи. При контрольной ФБС перед выпиской визуализировалась зона разрыва розового цвета с формированием рубцовой ткани. Отмечено незначительное стенозирование (менее 10 % диаметра) трахеи.

Таким образом, в случае функциональной неоперабельности больного (непереносимость однологичной ИВЛ, невозможность выполнить интубацию трахеи) одним из эффективных вариантов лечения повреждения трахеи является применение ЭКМО.

**Обсуждение результатов.** Средняя длительность пребывания пациентов в ОРИТ составила 7 сут [5,6; 9,3], а средняя длительность госпитализации — 18 сут [15,8; 22,1].

Выздоровели 11 больных (91,7 %). При выписке отмечено удовлетворительное сращение краев раны с образованием линейного шва без признаков стенозирования трахеи у 10 пациентов (83,3 %) и с незначительным (менее 10 % диаметра) сужением у 1 пациента (8,3 %). В послеоперационном периоде осложнения возникли у 2 больных (16,7 %) — у обоих была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. Одна пациентка (8,3 %) погибла в послеоперационном периоде вследствие развития постгипоксической энцефалопатии, прогрессирующего отека головного мозга и острой сердечной недостаточности.

Отдаленных последствий у 11 обследованных (91,7 %) больных не было. С целью оценки изменений в трахее выполняли контрольную КТ груди и ФБС. Сроки наблюдения составили от 6 мес. до 5 лет.

Для оценки качества жизни в отдаленном периоде использовали опросник SF-36. Анкетированию подвергли 9 пациентов (75 %), которым проводилось лечение с 2015 по 2020 г. Для сравнения результатов пациенты были разделены на 3 группы. 1-я группа — больные, которым проводилось консервативное лечение повреждений трахеи; 2-я — пациенты, которым проводилось лечение с использованием минимально инвазивных методик, и 3-я группа — пациенты, которым выполнено оперативное вмешательство. Также в 3-ю группу распределен пациент, которому в качестве лечения проводилась ЭКМО (табл. 6).

Несмотря на то что исходное анкетирование не проводилось, стоит отметить, что отдельно взятые и обобщенные показатели качества жизни в отдаленном периоде во всех группах соответствовали средним показателям в общей популяции. В 3-й группе эти показатели, в частности физический компонент здоровья, оказались ниже по сравнению с остальными группами.

Несмотря на то что исходное анкетирование не проводилось, стоит отметить, что отдельно взятые и обобщенные показатели качества жизни в отдаленном периоде во всех группах соответствовали средним показателям в общей популяции. В 3-й группе эти показатели, в частности физический компонент здоровья, оказались ниже по сравнению с остальными группами.

## ВЫВОДЫ

Консервативное лечение показано пациентам с повреждением трахеи 1-й и 2-й степени с отсутствием либо неосложненным течением газового синдрома. Критериями эффективности консервативного лечения являются отсутствие инфекционных осложнений, регрессирование

газового синдрома, а также удовлетворительное течение репаративного процесса в месте повреждения трахеи. Наложение трахеостомы и дренирование средостения эффективно у пациентов с повреждением трахеи 2-й степени и прогрессирующим газовым синдромом. Показаниями к ушиванию трахеи являются разрыв на всю глубину стенки (3А и 3Б степени), нарастающие клинические признаки газового синдрома и острой дыхательной недостаточности.

В случае функциональной неоперабельности большого (непереносимость однологочной ИВЛ, невозможность выполнить интубацию трахеи) одним из эффективных вариантов лечения повреждения трахеи является применение ЭКМО.

Показатели качества жизни в отдаленном периоде у пациентов после повреждения трахеи соответствует таковым в общей популяции. У пациентов, которым выполнялось оперативное ушивание трахеи, показатель физического компонента здоровья ниже по сравнению с пациентами, которым проводилось консервативное лечение повреждения трахеи, а также лечение с использованием минимально инвазивных методик.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Panagiotopoulos N., Patrini D., Barnard M., et al. Conservative versus Surgical Management of Iatrogenic Tracheal Rupture // *Med. Princ. Pract.* 2017. Vol. 26, No. 3. P. 218–220. DOI:10.1159/000455859
2. Schneider T., Volz K., Dienemann H., Hoffmann H. Incidence and treatment modalities of tracheobronchial injuries in Germany // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009. Vol. 8, No. 5. P. 571–576. DOI:10.1510/icvts.2008.196790
3. Welter S. Repair of tracheobronchial injuries // *Thorac. Surg. Clin.* 2014. Vol. 24, No. 1. P. 41–50. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2013.10.006
4. Reid A., Ha J.F. Inhalational injury and the larynx: A review // *Burns.* 2019. Vol. 45, No. 6. P. 1266–1274. DOI: 10.1016/j.burns.2018.10.025
5. Зенгер В.Г., Наседкин А.Н., Паршин В.Д. Хирургия поврежденных гортани и трахеи. М.: Медкнига, 2007.
6. Cardillo G., Carbone L., Carleo F., et al. Tracheal lacerations after endotracheal intubation: a proposed morphological classification to guide non-surgical treatment // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010. Vol. 37, No. 3. P. 581–587. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.07.034
7. Allassal M.A., Ibrahim B.M., Elsadeck N. Traumatic intrathoracic tracheobronchial injuries: a study of 78 cases // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2014. Vol. 22, No. 7. P. 816–823. DOI: 10.1177/0218492313516777
8. Miñambres E., Burón J., Ballesteros M.A., et al. Tracheal rupture after endotracheal intubation: a literature systematic review //

## REFERENCES

1. Panagiotopoulos N, Patrini D, Barnard M, et al. Conservative versus Surgical Management of Iatrogenic Tracheal Rupture. *Med Princ Pract.* 2017;26(3):218–220. DOI:10.1159/000455859

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сформулированы показания к различным методам лечения больных с разрывами трахеи. Выработанный алгоритм ведения применяется при оказании помощи пациентам с повреждением трахеи в стационарах Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 229 от 01.11.2021 г.).

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

9. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2009. Vol. 35, No. 6. P. 1056–1062. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.01.053
10. Chu C.P., Chen P.P. Tracheobronchial injury secondary to blunt chest trauma: diagnosis and management // *Anaesth. Intensive Care.* 2002. Vol. 30, No. 2. P. 145–152. DOI: 10.1177/0310057X0203000204
11. Glinjongol C., Pakdirat B. Management of tracheobronchial injuries: a 10-year experience at Ratchaburi hospital // *J. Med. Assoc. Thai.* 2005. Vol. 88, No. 1. P. 32–40.
12. Juvekar N.M., Deshpande S.S., Nadkarni A., Kanitkar S. Perioperative management of tracheobronchial injury following blunt trauma // *Ann. Card. Anaesth.* 2013. Vol. 16, No. 2. P. 140–143. DOI: 10.4103/0971-9784.109772
13. Вагнер Е.А. Хирургия повреждений груди. М.: Медицина, 1981.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.
15. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2005.
16. Базаров Д.В., Еременко А.А., Бабаев М.А., и др. Разрыв трахеи интубационной трубкой при эндоваскулярной имплантации аортального клапана // *Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2017. № 7. С. 54–58. DOI: 10.17116/hirurgia2017754-58

2. Schneider T, Volz K, Dienemann H, Hoffmann H. Incidence and treatment modalities of tracheobronchial injuries in Germany. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;8(5):571–576. DOI:10.1510/icvts.2008.196790

3. Welter S. Repair of tracheobronchial injuries. *Thorac Surg Clin.* 2014;24(1):41–50. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2013.10.006
4. Reid A, Ha JF. Inhalational injury and the larynx: A review. *Burns.* 2019;45(6):1266–1274. DOI: 10.1016/j.burns.2018.10.025
5. Zenger VG, Nasedkin AN, Parshin VD. *Surgery for injuries of the larynx and trachea.* Moscow: Medkniga Publisher; 2007. (In Russ.)
6. Cardillo G, Carbone L, Carleo F, et al. Tracheal lacerations after endotracheal intubation: a proposed morphological classification to guide non-surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(3):581–587. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.07.034
7. Alassal MA, Ibrahim BM, Elsadeck N. Traumatic intrathoracic tracheobronchial injuries: a study of 78 cases. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(7):816–823. DOI: 10.1177/0218492313516777
8. Miñambres E, Burón J, Ballesteros MA, et al. Tracheal rupture after endotracheal intubation: a literature systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(6):1056–1062. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.01.053
9. Chu CP, Chen PP. Tracheobronchial injury secondary to blunt chest trauma: diagnosis and management. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30(2):145–152. DOI: 10.1177/0310057X0203000204
10. Glinjongol C, Pakdirat B. Management of tracheobronchial injuries: a 10-year experience at Ratchaburi hospital. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(1):32–40.
11. Juvekar NM, Deshpande SS, Nadkarni A, Kanitkar S. Peri-operative management of tracheobronchial injury following blunt trauma. *Ann Card Anaesth.* 2013;16(2):140–143. DOI: 10.4103/0971-9784.109772
12. Vagner EA. *Surgery for chest injuries.* Moscow: Meditsina Publisher; 1981. (In Russ.)
13. Rebrova OYu. *Statistical analysis of medical data. Application package application STATISTICA.* Moscow: MediaSfera Publisher; 2002. (In Russ.)
14. Yunkerov VI, Grigor'yev SG. *Mathematical and statistical processing of medical research data.* Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2005.
15. Bazarov DV, Eremenko AA, Babayev MA, et al. Post-intubation tracheal rupture during transcatheter aortic valve implantation. *N.I. Pirogov Journal of Surgery.* 2017;(7):54–58. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**Егор Анатольевич Тищенко**, курсант 6-го курса 2-го факультета; e-mail: ega9826@gmail.com

**\*Евгений Евгеньевич Фуфаев**, канд. мед. наук, доцент; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; Scopus Author ID: 55342047800; eLibrary SPIN: 5758-2364; e-mail: fufaev.jj@gmail.com

**Олег Владимирович Баринов**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0084-8338>; Web of Science Researcher ID: ABG-7142-2021; Scopus Author ID: 37004230300; eLibrary SPIN: 4999-2314; e-mail: Barinov\_o@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Egor A. Tishchenko**, cadet of the 6<sup>th</sup> year of the 2nd faculty; e-mail: ega9826@gmail.com

**\*Evgeniy E. Fufayev**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; Scopus Author ID: 55342047800; eLibrary SPIN: 5758-2364; e-mail: fufaev.jj@gmail.com

**Oleg V. Barinov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0084-8338>; Web of Science Researcher ID: ABG-7142-2021; Scopus Author ID: 37004230300; eLibrary SPIN: 4999-2314; e-mail: Barinov\_o@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104695>

Research Article

# Innovative technology of total parietal peritonectomy for peritoneal carcinomatosis

Vadim A. Prosvetov, Dmitry A. Surov, Ivan V. Gaivoronsky, Van Thu Nguyen

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Peritonectomy is an integral part of cytoreductive surgery, accompanied by a fairly high incidence of post-operative complications and mortality. In this regard, the improvement and development of easy-to-perform, low-traumatic and safe methods of peritonectomy are topical in oncology.

**AIM:** Based on experimental studies to develop a technology of pneumodissection of the peritoneum using carbon dioxide insufflation and evaluate its effectiveness.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was conducted on 10 non-embalmed corpses of deceased people whose cause of death is not related to tumors of the abdominal cavity and pelvic organs. The Karl STORZ Thermoflator 26432020-1 Insufflator (FSZ registration certificate 2011/09444, dated 12/21/2017), carbon dioxide cylinders with a volume of 20 liters, silicone lines 1.5 meters long, 1 cm in diameter; Seldinger puncture needle 18 G; flexible polypropylene bougie 16 G were used.

**RESULTS:** The conducted experimental study made it possible to develop and test a method of total parietal peritonectomy based on the technology of peritoneal pneumodissection using carbon dioxide insufflation. The analysis of the obtained results made it possible to define the concept of a new technology as a method of tissue separation based on the insufflation of carbon dioxide into the connective tissue layers of the retroperitoneal space for the purpose of safe dissection of anatomical structures.

**CONCLUSIONS:** Peritoneal pneumodissection using gas insufflation is a new and promising technology with a number of obvious advantages. First of all, they include ease of execution, low injury, high safety and, probably, ablaticity, which can potentially create conditions for the prevention of unintentional dissemination of tumor cells in the abdominal cavity. The data obtained as a result of the experimental study allow us to conclude that pneumodissection of the peritoneum using carbon dioxide insufflation is an effective method of performing total parietal peritonectomy and can be used in performing cytoreductive surgical interventions in patients with peritoneal carcinomatosis.

**Keywords:** cytoreductive surgery; diaphragmatic peritonectomy; gas insufflation; pelvic peritonectomy; peritoneal carcinomatosis; peritonectomy of the lateral walls of the abdomen; pneumodissection; total parietal peritonectomy.

**To cite this article:**

Prosvetov VA, Surov DA, Gaivoronsky IV, Nguyen VT Innovative technology of total parietal peritonectomy for peritoneal carcinomatosis. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):143–149. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104695>

Received: 11.03.2022

Accepted: 25.04.2022

Published: 30.06.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104695>

Научная статья

# Инновационная технология тотальной париетальной перитонэктомии при карциноматозе брюшины

В.А. Просветов, Д.А. Суров, И.В. Гайворонский, В.Т. Нгуен

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** Перитонэктомия является неотъемлемой частью циторедуктивной операции и сопровождается весьма высокой частотой развития послеоперационных осложнений и летальности. В связи с этим усовершенствование и разработка легковыполняемых, малотравматичных и безопасных способов перитонэктомии — одна из актуальных проблем в онкологии.

**Цель исследования** — на основании экспериментальных исследований разработать технологию пневмодиссекции брюшины с использованием инсуффляции диоксида углерода и оценить ее эффективность.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено на 10 небальзамированных трупах умерших людей, причина смерти которых не связана с опухолями органов брюшной полости и малого таза. Были использованы инсуффлятор Karl STORZ Thermoflator 26432020-1 Insufflator (регистрационное удостоверение ФСЗ 2011/09444, от 21.12.2017); баллоны с диоксидом углерода объемом 20 л; силиконовые магистральи длиной 1,5 м, диаметром 1 см; пункционная игла Сельдингера 18 G; гибкий полипропиленовый буж 16 G.

**Результаты.** Проведенное экспериментальное исследование дало возможность разработать и апробировать способ тотальной париетальной перитонэктомии, основанный на технологии пневмодиссекции брюшины с использованием инсуффляции диоксида углерода. Анализ полученных результатов позволил определить понятие новой технологии как метода сепарирования тканей, основанного на инсуффляции диоксида углерода в соединительно-тканые слои забрюшинного пространства с целью безопасной диссекции анатомических структур.

**Заключение.** Пневмодиссекция брюшины с использованием инсуффляции газа является новой и перспективной технологией, обладающей целым рядом очевидных достоинств. В первую очередь к ним относятся простота выполнения, низкая травматичность, высокая безопасность и, вероятно, абластичность, которая может потенциально создавать условия для профилактики непреднамеренной диссеминации опухолевых клеток по брюшной полости. Полученные в результате экспериментального исследования данные позволяют заключить, что пневмодиссекция брюшины с использованием инсуффляции диоксида углерода является эффективным методом выполнения тотальной париетальной перитонэктомии и может быть использована при выполнении циторедуктивных оперативных вмешательств у больных карциноматозом брюшины.

**Ключевые слова:** диафрагмальная перитонэктомия; инсуффляция газа; канцероматоз брюшины; перитонэктомия боковых стенок живота; пневмодиссекция; тазовая перитонэктомия; тотальная париетальная перитонэктомия; циторедуктивная хирургия.

## Как цитировать:

Просветов В.А., Суров Д.А., Гайворонский И.В., Нгуен В.Т. Инновационная технология тотальной париетальной перитонэктомии при карциноматозе брюшины // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 143–149. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104695>

## BACKGROUND

Cytoreductive surgical interventions play a key role in the complex treatment of patients with peritoneal carcinomatosis of various etiologies [1, 2]. These include various combinations of resections, extended lymphodissection, and peritonectomy. The technical complexity, duration, and traumatic nature of cytoreductive surgeries naturally cause not only a high incidence of postoperative complications and lethality but also significant risks of iatrogenic damage to vital anatomical structures [3–6]. This type of surgery mainly aims to eliminate peritoneal carcinomatosis, remove primary and metastatic tumor foci as much as possible, and create favorable conditions for effective systemic antitumor therapy [7–10].

*The study aimed to develop the technology of pneumodissection of the peritoneum using carbon dioxide insufflation based on experimental studies and evaluate its efficiency.*

## MATERIALS AND METHODS

The study was conducted with the permission of the Independent Ethical Committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy on 10 unembalmed cadavers whose cause of death was unrelated to tumors of the abdominal cavity and pelvic organs. Karl STORZ Thermoflator 26432020-1 Insufflator (registration certificate 2011/09444, dated 21.12.2017); 20 L carbon dioxide cylinders; 1.5 m long, 1 cm diameter silicone lines; 18 G Seldinger puncture needle; and 16 G flexible polypropylene bougie were used.

## RESULTS

The experimental study allowed the development and validation of total parietal peritonectomy based on the pneumodissection of the peritoneum using carbon dioxide insufflation. The results allowed us to define the concept of the new technology as a method of tissue separation based on carbon dioxide insufflation into the connective tissue layers of the retroperitoneal space to safely dissect anatomical structures. In the literature, a clinical case of carbon dioxide insufflation use in the course of cytoreductive surgical intervention was reported; however, it lacks a detailed description of the operative technique and topographic and anatomical justification, which, undoubtedly, any surgical intervention should be based on [11].

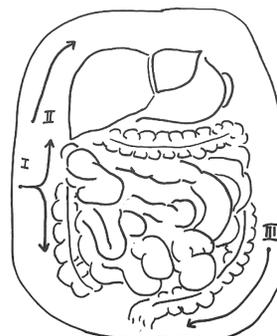
Taking into account the topographic and anatomical features of the parietal peritoneum, it is reasonable to distinguish three main types of peritonectomy using pneumodissection technology (Fig. 1):

1. Peritonectomy of the lateral abdominal walls
2. Pelvic peritonectomy
3. Diaphragmatic peritonectomy

To perform pneumodissection, an 18 G Seldinger puncture needle must be used, which is inserted under the parietal peritoneum at an angle of 10°–30° and at the end of which is placed in the subperitoneal vascular-free fascial layer. Gas insufflation creates an air cushion, and after the formation, the needle was changed to a flexible bougie that serves as a 16 G manipulation catheter (Fig. 2). The bougie is advanced with fan-like progressive movements in the required direction in the presence of continuous gas supply by the insufflator, ensuring pneumodissection of the peritoneum. During the procedure, constant visual control of movements in the dissection plane is necessary to prevent iatrogenic damage to vital anatomical structures.

To achieve optimal exposure of the operating field, revision of the abdominal cavity organs and preparation of the necessary equipment are performed after a midline laparotomy and installation of retractors.

Pneumodissection of the peritoneum of the lateral abdominal walls should be started after puncturing the preperitoneal space in the peritoneal region at a distance of 1–2 cm from the edge of the laparotomy incision. Gas insufflation is initiated in cranial and caudal directions and the direction of the lateral abdominal canals. Fan-like progressive movements of the manipulation bougie and dynamic visual control of its location in the dissection plane ensure the safety of the procedure.



**Fig. 1.** General scheme of the pneumodissection of the parietal peritoneum: I, peritonectomy of the lateral abdominal walls; II, diaphragmatic dissection; III, pelvic peritonectomy



**Fig. 2.** CO<sub>2</sub> distribution in the subperitoneal space during insufflation



**Fig. 3.** Pneumodissection of the peritoneum of the lateral abdominal walls

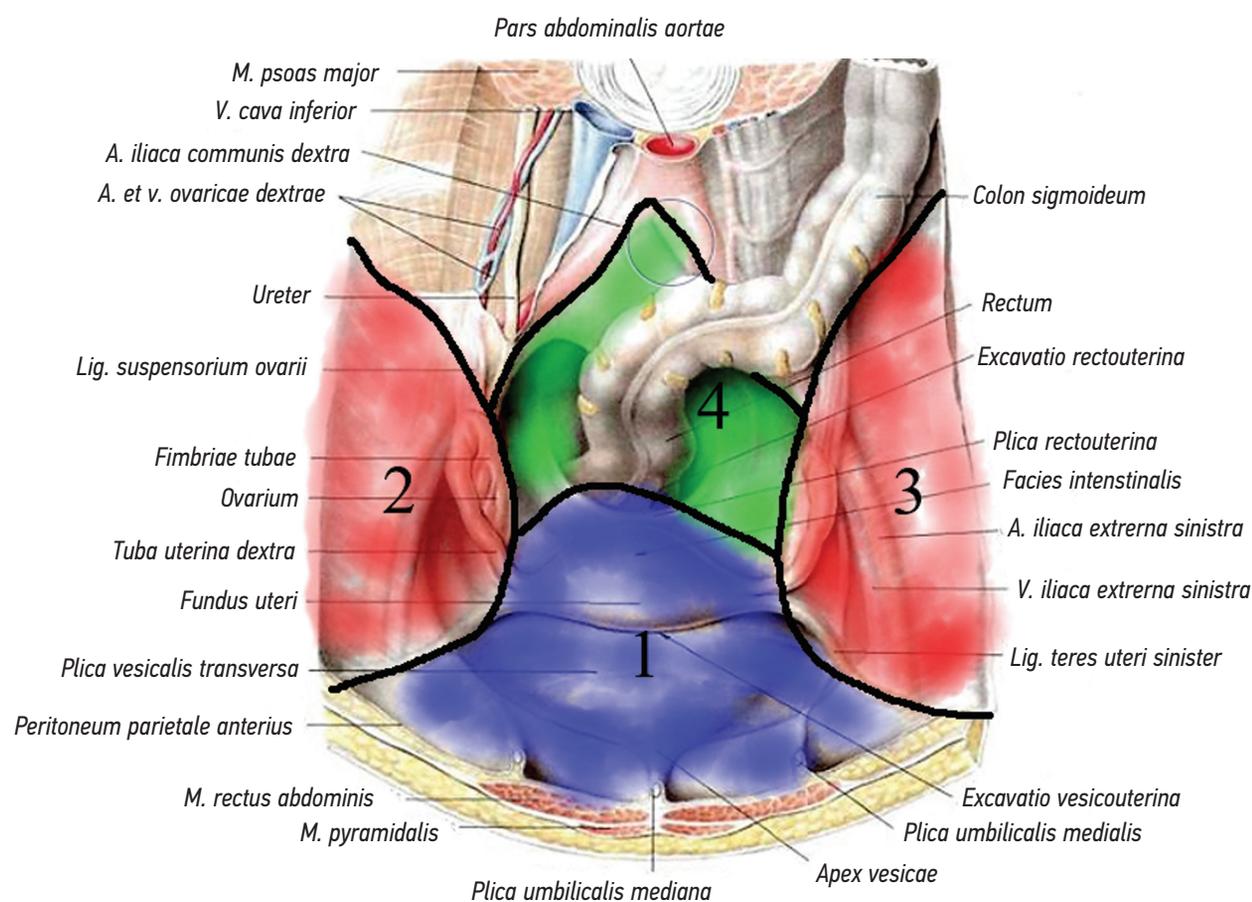
The cranial border of pneumodissection is the lower bundles of the rib part of the diaphragm; caudal border, iliac fossa; and dorsal border, conditional Told line (Fig. 3).

Pelvic peritonectomy should be understood as the removal of the parietal peritoneum located within the anatomical boundaries of the pelvic cavity. Topographic and anatomical features of the pelvic peritoneum, different planes of its course, and variety of visceral and neurovascular structures make it necessary to perform pneumodissection of the pelvic peritoneum from different

accesses. As shown in the results of literature analysis and topographic and anatomical studies, distinguishing three key directions of pneumodissection at pelvic peritonectomy, namely, lateral, anterior, and posterior, is reasonable (Fig. 4).

Pneumodissection of the pelvic peritoneum in the lateral direction should be started after puncturing the peritoneum in the iliac fossa at the level of the anterior superior iliac spine. The bougie should be advanced parallel to the internal iliac vessels in the direction of the pelvic diaphragm. Owing to the well-developed subperitoneal tissue, the peritoneum was dissected without serious technical difficulties. As a result, performing safe mobilization of ureters, external and internal iliac, and gonadal vessels is possible. The caudal border of pneumodissection in the lateral direction in women is the cervix and in men the seminal vesicles. During pneumodissection in this area, the direction of catheter advancement in the dissection plane must be controlled.

When performing pneumodissection of the pelvic peritoneum in the posterior direction, the peritoneum is punctured at a distance of 15–20 mm from the aortic bifurcation in the caudal direction. The manipulation catheter is advanced along the common iliac vessels, connecting the posterior and lateral directions of pneumodissection. If interventions on the pelvic organs are



**Fig. 4.** Gas insufflation directions during pelvic peritonectomy. Area 1 indicates gas diffusion from the anterior access; 2 and 3, direction of gas diffusion from the lateral access; 4, direction of dissection from the posterior access

necessary, the advancement of the manipulation bougie along the sacrum in the direction of the pelvic diaphragm mobilizes the posterior and partially posterolateral surfaces of the mesorectum.

Anterior pneumodissection of the pelvic peritoneum should be started from a point on the posterior surface of the rectus abdominis 2 cm above the bosom articulation and continued toward the pelvic diaphragm. The caudal boundary of peritoneal mobilization in women is the vesico-uterine recess and in men the vesico-rectal recess (Fig. 5).

Diaphragmatic peritonectomy is the most technically difficult stage of cytoreductive intervention because of the morphofunctional features of the diaphragm, its variant anatomy, close topographic and anatomic relationship of the liver and large blood vessels, and high risks of diaphragm perforation with inevitable tumor dissemination into the pleural cavity. These circumstances largely determine the need to develop low-traumatic methods of peritonectomy, which, in our opinion, should include pneumodissection technology.

Three key directions of pneumodissection of the diaphragmatic peritoneum are as follows: from the side of the rib, the sternal part of the diaphragm, and from the area of the hepatorenal recess (Fig. 6).

The dissection of the peritoneum of the rib part of the diaphragm should be started from the points of fixation of its lower bundles. The manipulation bundle is advanced along the plane of the diaphragm in the cranial direction.

Fan-shaped progressive movements of the manipulation bougie and visual control of its location in the plane of pneumodissection ensure the safety of the procedure. The border of dissection is the right triangular ligament of the liver on the right and gastroesophageal ligament on the left. Pneumodissection of the diaphragmatic peritoneum from the sternal side should be started from the projection of the apex of the sternal triangle, 10–15 mm from the edge of the laparotomy incision. The dissection is performed in the cranial direction, and its border is the left venous ligament of the liver. Pneumodissection of the diaphragmatic peritoneum from the area of the hepatorenal pocket should be performed 2 cm lateral to the outer edge of the right kidney projection.

The catheter is advanced in the cranial direction, with the right triangular ligament of the liver being the border of pneumodissection (Fig. 7).

Thus, consistent performance of the above-described stages of pneumodissection allows the total mobilization of the parietal peritoneum during peritonectomy.

## CONCLUSIONS

Pneumodissection of the peritoneum using gas insufflation is a new and promising technique with several advantages: ease of performance, low trauma, high safety, and probably ablative, which can potentially create



Fig. 5. Pneumodissection of the pelvic peritoneum



Fig. 6. Main directions of gas spreading when performing diaphragmatic peritonectomy. Area 1 indicates the direction of pneumodissection in the area of the rib part of the diaphragm; 2, the direction in the area of the sternal part of the diaphragm; 3, the direction in the area of the hepatorenal recess; 4, gas spreading in the *area nuda*



Fig. 7. Pneumodissection of the parietal peritoneum of the left diaphragmatic dome

conditions for the prevention of inadvertent dissemination of tumor cells through the abdominal cavity.

Experimental data allow us to conclude that pneumodissection of the peritoneum using carbon dioxide insufflation is an effective method of performing total parietal peritonectomy; however, further studies are needed to evaluate the effectiveness of this technology and its possible introduction into cytoreductive surgical interventions in patients with peritoneal carcinomatosis.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** The study had no external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Ethical review.** The study was approved by the local ethical committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia (Protocol No. 256 from 23.11.2021).

**Authors' contribution.** All authors contributed substantially to the study and article, read and approved the final version before publication.

## REFERENCES

1. Sugarbaker PH. Prevention and Treatment of Peritoneal Metastases: a Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol.* 2019;10(1): 3–23.
2. Spiliotis J, Kopanakis N, Prodromidou A, et al. Peritoneal sarcomatosis: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surg Innov.* 2021;28(3):394–395.
3. Ganey ShKh, Ganey ShR, Kzyrgalin KR, et al. Peritoneal carcinomatosis in malignant neoplasms of various localizations. Achievements and prospects. *Creative surgery and oncology.* 2021;11(2): 149–156. (In Russ.)
4. Mercier F, Mohamed F, Cazauran JB, et al. An update of peritonectomy procedures used in cytoreductive surgery for peritoneal malignancy. *International Journal of Hyperthermia.* 2019;36(1): 744–752.
5. Arquillière J, Glehen O, Passot G. Cytoreductive surgery in peritoneal carcinomatosis. *J Visc Surg.* 2021;158(3):258–264.
6. Vlasakker V, Lurvink R, Cashin P, et al. The impact of PRODIGE7 on the current worldwide practice of CRS-HIPEC for colorectal peritoneal metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(11): 2888–2892.
7. Pakhlevanyan VG, Kolesnikov SA. Electrocoagulation hemostasis, advantages and disadvantages. *Actual problems of medicine.* 2016;(5(226)):5–9. (In Russ.)
8. Solovyov IA, Gaivoronsky IV, Korytova LI, et al. Clinical and anatomical substantiation of pelvic peritoneum plasty in multivisceral resections and extended operations in patients with locally advanced cancer of the pelvic organs. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov.* 2015;10(1):35–44. (In Russ.)
9. Turov FO, Yatsyk SP, Poddubnyi IV, et al. The advantage of using modern methods of intraoperative hemostasis in laparoscopic operations on the organs of the genitourinary system in children. *Reproductive health of children and adolescents.* 2018;(2):47–54. DOI: 10.24411/1816-2134-2018-12005
10. Farrell R. Peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer: What gynaecological oncologists really think. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019;59(3):457–462.
11. Khatib G, Guzel AB, Gulec UK, et al. A novel technique: Carbon dioxide gas-assisted total peritonectomy, diaphragm and intestinal meso stripping in open surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;146(3):674–675.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sugarbaker P.H. Prevention and Treatment of Peritoneal Metastases: a Comprehensive Review // *Indian J. Surg. Oncol.* 2019. Vol. 10, No. 1. P. 3–23.
2. Spiliotis J., Kopanakis N., Prodromidou A., et al. Peritoneal sarcomatosis: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *Surg. Innov.* 2021. Vol. 28, No. 3. P. 394–395.
3. Ганцев Ш.Х., Ганцев Ш.Р., Кзыргалин К.Р., и др. Перитонеальный канцероматоз при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Достижения и перспективы // *Креативная хирургия и онкология.* 2021. Т. 11, № 2. С. 149–156.
4. Mercier F., Mohamed F., Cazauran J.B., et al. An update of peritonectomy procedures used in cytoreductive surgery for peritoneal malignancy // *International Journal of Hyperthermia.* 2019. Vol. 36, No. 1. P. 744–752.
5. Arquillière J., Glehen O., Passot G. Cytoreductive surgery in peritoneal carcinomatosis // *J. Visc. Surg.* 2021. Vol. 158, No. 3. P. 258–264.
6. Vlasakker V., Lurvink R., Cashin P., et al. The impact of PRODIGE7 on the current worldwide practice of CRS-HIPEC for colorectal peritoneal metastases // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2021. Vol. 47, No. 11. P. 2888–2892.
7. Пахлеваниян В.Г., Колесников С.А. Электрокоагуляционный гемостаз, преимущества и недостатки // *Актуальные проблемы медицины.* 2016. № 5 (226). С. 5–9.
8. Соловьев И.А., Гайворонский И.В., Кorytova Л.И., и др. Клинико-анатомическое обоснование пластики тазовой брюшины при мультивисцеральных резекциях и расширенных операциях у больных местнораспространенным раком органов малого таза // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2015. Т. 10, № 1. С. 35–44.
9. Туров Ф.О., Яцык С.П., Поддубный И.В., и др. Преимущество применения современных методов интраоперационного гемостаза при лапароскопических операциях на органах мочеполовой системы у детей // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2018. № 2. С. 47–54. DOI: 10.24411/1816-2134-2018-12005
10. Farrell R. Peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer: What gynaecological oncologists really think // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2019. Vol. 59, No. 3. P. 457–462.
11. Khatib G., Guzel A.B., Gulec U.K., et al. A novel technique: Carbon dioxide gas-assisted total peritonectomy, diaphragm and intestinal meso stripping in open surgery for advanced ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2017. Vol. 146, No. 3. P. 674–675.

## AUTHORS' INFO

**Vadim A. Prosvetov**, Resident of the General Surgery Department;  
Author ID: 907465; eLibrary SPIN: 1717-7735;  
e-mail: prosvetovvma@yandex.ru

**Dmitry A. Surov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;  
Author ID: 445844; eLibrary SPIN: 5346-1613;  
e-mail: sda120675@mail.ru

**Ivan V. Gaivoronsky**, M.D, D.Sc. (Medicine), Professor;  
Author ID: 293462; eLibrary SPIN: 1898-3355;  
e-mail: i.v.gaivoronskiy@mail.ru

**\*Van Thu Nguyen**, Adjunct at the Naval Surgery Department;  
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Peterburg, 194044, Russia;  
Author ID: 907139; eLibrary SPIN: 6895-5893;  
e-mail: thuhvqy@gmail.com

## ОБ АВТОРАХ

**Вадим Алексеевич Просветов**, ординатор кафедры общей хирургии; Author ID: 907465; eLibrary SPIN: 1717-7735;  
e-mail: prosvetovvma@yandex.ru

**Дмитрий Александрович Суров**, докт. мед. наук, доцент;  
Author ID: 445844; eLibrary SPIN: 5346-1613;  
e-mail: sda120675@mail.ru

**Иван Васильевич Гайворонский**, докт. мед. наук, профессор;  
Author ID: 293462; eLibrary SPIN: 1898-3355;  
e-mail: i.v.gaivoronskiy@mail.ru

**\*Ван Тху Нгуен**, адъюнкт при кафедре Военно-морской хирургии; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; Author ID: 907139; eLibrary SPIN: 6895-5893;  
e-mail: thuhvqy@gmail.com

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104681>

Научная статья

# Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от уровня мочевой кислоты сыворотки крови

Д.С. Шаповал, В.Т. Дыдышко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** Распространенность бессимптомной гиперурикемии составляет около 10 %. Она является частой спутницей кардиоренометаболических заболеваний. Гиперурикемия способствует системному воспалению, приводит к дисфункции эндотелия и нарушению функции почек. За счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при гиперурикемии происходит повышение артериального давления. Уровень мочевой кислоты более 360 мкмоль/л у женщин и более 420 мкмоль/л у мужчин служит фактором неблагоприятного прогноза. Необходимо повышенное внимание к мониторингу мочевой кислоты, особенно у пациентов, имеющих несколько факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель исследования** — изучить клиничко-лабораторно-инструментальные показатели сердечно-сосудистой системы у мужчин с нормоурикемией и гиперурикемией для улучшения профилактики.

**Материалы и методы.** В клинике был проведен анализ историй болезни 355 пациентов в возрасте от 30 до 50 лет. Все обследованные в зависимости от уровня мочевой кислоты крови были разделены на 4 группы: 1-я группа (58 чел.) — 299 мкмоль/л и менее; 2-я (104 чел.) — 300–359 мкмоль/л; 3-я (104 чел.) 360–419 мкмоль/л и 4-я (89 чел.) — 420 мкмоль/л и более. Изучены клиничко-лабораторные, инструментальные показатели сердечно-сосудистой системы, физическая работоспособность и гемодинамический ответ на физическую нагрузку по данным велоэргометрии.

**Результаты исследования.** Установлено, что гиперурикемия ассоциирована с увеличением офисных и суточных параметров артериального давления, частоты сердечных сокращений амплитуды зубца R в отведении AVL на электрокардиограмме, гликемии, липидемии, риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет по шкале SCORE, относительной толщины стенок левого желудочка и размеров левого предсердия и диастолической функции левого желудочка. Общий объем выполненной нагрузки, максимальная частота сердечных сокращений и толерантность к физической нагрузке у лиц с нормальной урикемией достоверно превышают аналогичные параметры у пациентов с гиперурикемией, а исходные частота сердечных сокращений и пиковые, а также артериальное давление в восстановительном периоде достоверно выше у мужчин с гиперурикемией по сравнению с пациентами с нормоурикемией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; бессимптомная гиперурикемия; велоэргометрия; молодой и средний возраст; мужской пол; пуриновый обмен; сердечно-сосудистая система.

## Как цитировать:

Шаповал Д.С., Дыдышко В.Т. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от уровня мочевой кислоты сыворотки крови // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 151–161.

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104681>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104681>

Research Article

# Assessment of the state of the cardiovascular system in young and middle-age military men depending on the level of blood serum uric acid

Dmitry S. Shapoval, Vladislav T. Dydshko

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** The prevalence of asymptomatic hyperuricemia is about 10%. It is a frequent companion of cardiorenometabolic diseases. Hyperuricemia contributes to systemic inflammation, leads to endothelial dysfunction and impaired renal function. An increase in blood pressure occurs due to the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in hyperuricemia. The level of uric acid more than 360  $\mu\text{mol/l}$  in women and more than 420  $\mu\text{mol/l}$  in men serves as an unfavorable prognosis factor. Increased attention is needed to monitoring uric acid, especially in those with multiple risk factors for the development of cardiovascular disease.

**AIM:** to study clinical, laboratory and instrumental indicators of the cardiovascular system in men with normouricemia and hyperuricemia to improve prevention.

**MATERIALS AND METHODS:** The clinic analyzed the case histories of 355 patients aged 30 to 50 years. All examined, depending on the level of blood uric acid, were divided into 4 groups: the 1<sup>st</sup> group (58 people) — 299  $\mu\text{mol/l}$ , the 2<sup>nd</sup> (104 people) — 300–359  $\mu\text{mol/l}$ , the 3<sup>rd</sup> (104 people) 360–419  $\mu\text{mol/l}$  and the 4<sup>th</sup> (89 people) — 420  $\mu\text{mol/l}$ . Clinical, laboratory and instrumental indicators of cardiovascular system, physical performance and hemodynamic response to physical activity according to bicycle ergometry were studied.

**RESULTS:** It has been established that hyperuricemia is associated with an increase in office and daily BP parameters, an increase in heart rate, R wave amplitude in the AVL lead on the ECG, glycemia, lipidemia, SCORE risk, relative left ventricular wall thickness and left atrial size, and left ventricular diastolic function. The total amount of exercise performed, maximum heart rate and exercise tolerance in people with normal uricemia significantly exceed those in patients with hyperuricemia, and the initial heart rate and peak and blood pressure in the recovery period are significantly higher with hyperuricemia, compared with men with normouricemia.

**Keywords:** arterial hypertension; asymptomatic hyperuricemia; bicycle ergometry; cardiovascular system; male gender; purine metabolism; young and middle age.

## To cite this article:

Shapoval DS, Dydshko VT. Assessment of the state of the cardiovascular system in young and middle-age military men depending on the level of blood serum uric acid. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):151–161. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104681>

Received: 10.03.2022

Accepted: 03.04.2022

Published: 30.06.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении последних десятилетий занимают лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения [1–3]. Нередко среди мужчин молодого и среднего возраста формируется стереотип поведения, направленный на закрепление некоторых модифицируемых факторов риска (ФР), таких как курение, гиподинамия, неправильное питание и др. [4, 5].

Для оценки суммарного риска развития сердечно-сосудистой патологии в клинической практике применяют несколько шкал (SCORE, Framingham и др.), в которых учитывается ряд рутинных показателей.

Нарастание риска развития ССЗ отмечается при окружности талии (ОТ) у мужчин более 94 см, а при ОТ более 102 см становится достоверно высоким. Увеличенной массе тела и ожирению часто сопутствуют такие факторы, как артериальная гипертензия (АГ), атерогенная дислипидемия, нарушения углеводного и пуринового обмена, и другие [6]. В последние годы активно уточняется значение так называемых нелипидных ФР, к которым относятся уровень мочевой кислоты (МК), частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое, С-реактивный белок, цистатин С, VII фактор свертывания крови, показатели фибринолитической активности и агрегации тромбоцитов, гликемия натощак, гомоцистеин, психоэмоциональный стресс и другие [7].

Гиперурикемия (ГУ) является частой спутницей абдоминального ожирения, АГ, сахарного диабета (СД) 2-го типа и метаболического синдрома (МС). По данным эпидемиологического популяционного исследования по выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в России, распространенность ГУ среди жителей РФ составляет около 10 %, причем среди мужчин она в 5 раз выше, чем среди женщин. Эндотелиальная дисфункция при ГУ развивается вследствие системного воспаления, окислительного стресса и снижения синтеза оксида азота. За счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ГУ приводит к повышению артериального давления (АД) [8].

По современным данным, повышенный сывороточный уровень МК более 360 мкмоль/л у женщин и более 420 мкмоль/л у мужчин служит фактором неблагоприятного прогноза как в общей популяции, так и у пациентов с сопутствующей АГ, СД, атеросклеротической болезнью [9–11]. Поэтому в качестве одного из подходов для профилактики ремоделирования сердечно-сосудистой системы (ССС) у лиц с доморбидной патологией может рассматриваться коррекция ГУ [12].

Польза расчетных моделей может возрасти в случае применения и других важных в прогностическом отношении показателей, таких как ЧСС, индекс массы тела (ИМТ), уровень МК крови и некоторых других показателей обмена и гемодинамики, считающихся весьма мощными факторами кардиоваскулярного риска.

Значительное количество эпидемиологических исследований продемонстрировало, что ГУ в высокой степени связана с риском развития ССЗ, хронической болезни почек и СД, в связи с чем необходимо повышенное внимание к мониторингу уровня МК в сыворотке крови у пациентов в отношении снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) [13, 14].

*Цель исследования* — осуществить сравнительную оценку клинико-лабораторных и инструментальных показателей ССС и физической работоспособности по данным велоэргометрии (ВЭМ) у мужчин молодого и среднего возраста с нормоурикемией и ГУ для улучшения мероприятий профилактики

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано 355 историй болезни военнослужащих-мужчин в возрасте от 30 до 50 лет без клинически значимой патологии ССС, проходивших скрининговую оценку состояния здоровья в условиях клиники госпитальной терапии им. профессора В.Н. Сиротинина Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Все обследованные в зависимости от уровня МК были разделены на 4 группы: 1-я группа — 58 чел. с МК 299 мкмоль/л и менее (средний возраст  $42,4 \pm 6,2$  лет); 2-я — 104 чел. с МК 300–359 мкмоль/л (средний возраст  $43,9 \pm 5,5$  лет); 3-я — 104 чел. с МК 360–419 мкмоль/л (средний возраст  $43,6 \pm 5,2$  лет) и 4-я группа — 89 чел. с МК 420 мкмоль/л и более (средний возраст  $44,1 \pm 5,5$  лет). Для оценки риска смертельного ССЗ в течение 10 лет по шкале SCORE использован программный калькулятор с встроенным алгоритмом, включающий немодифицируемые (возраст и пол) и модифицируемые ФР (систолическое АД (САД), холестерин, курение). В каждой когорте изучены показатели АД, наследственная отягощенность по ССЗ, вредные привычки, гиподинамия, ЧСС, ИМТ, ОТ, лабораторные показатели, данные электрокардиограммы (ЭКГ), (ВЭМ), эхокардиографии (эхоКГ) и точного мониторинга АД (СМАД).

Для статистической оценки применяли пакет прикладных программ Statistic program for Windows (version 10). При сравнении количественных показателей использовали модуль непараметрической статистики (непараметрический *U*-test Манна-Уитни). За критический уровень значимости принимали  $p < 0,05$ . Данные представляли как среднее значение  $M \pm$  средняя квадратическая ошибка (*m*).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика обследованных лиц по возрасту, показателям офисного САД и диастолического АД (ДАД), ЧСС, риску по SCORE, ИМТ, ОТ, МК, статусу курения, наследственной отягощенности по ССЗ, гиподинамии представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Исходная характеристика обследованных лиц ( $n = 355$ ) ( $M \pm m$ ;  $p$  — критерий достоверности)

Показатель	МК $\leq 299$ мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК $\geq 420$ мкмоль/л
1	2	3	4	5
Возраст, лет	42,4 $\pm$ 6,2	43,9 $\pm$ 5,5	43,6 $\pm$ 5,2	44,1 $\pm$ 5,5
	$p > 0,05$			
САД офис, мм рт. ст.	128,34 $\pm$ 12,06	135,78 $\pm$ 15,18	135,33 $\pm$ 11,77	138,82 $\pm$ 12,82
	$p_{2-3, 2-5} < 0,001$ ; $p_{2-4} < 0,01$			
ДАД офис, мм рт. ст.	83,07 $\pm$ 9,68	87,98 $\pm$ 10,18	88,00 $\pm$ 8,86	90,92 $\pm$ 10,03
	$p_{2-5} < 0,001$ ; $p_{2-3, 2-4} < 0,01$ ; $p_{3-5, 4-5} < 0,05$			
Риск по шкале SCORE, %	1,43 $\pm$ 1,40	1,94 $\pm$ 1,69	1,71 $\pm$ 1,43	2,16 $\pm$ 1,86
	$p_{2-5} < 0,01$			
Мочевая кислота, мкмоль/л	261,00 $\pm$ 33,08	334,10 $\pm$ 18,28	388,62 $\pm$ 16,85	474,21 $\pm$ 50,97
	$p_{2-3, 2-4, 3-4, 3-5, 4-5} < 0,001$ ; $p_{2-5} < 0,01$			
Статус курения, %	41,4	45,2	36,5	36,0
	$p > 0,05$			
Доля лиц с отягощенной наследственностью по ССЗ, %	53,5	53,9	55,8	50,6
	$p > 0,05$			
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,27 $\pm$ 3,35	28,19 $\pm$ 3,27	29,11 $\pm$ 3,33	30,92 $\pm$ 3,47
	$p_{2-3, 2-4, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,001$ ; $p_{3-4} < 0,05$			
ОТ, см	100,02 $\pm$ 7,11	102,58 $\pm$ 7,89	106,01 $\pm$ 7,06	108,73 $\pm$ 6,81
	$p_{2-3} < 0,05$ ; $p_{2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 4-5} < 0,001$			
Доля лиц с гиподинамией, %	27,6	51,0	63,5	71,9
	$p_{2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 4-5} < 0,001$			

Как следует из данных, показатели офисного АД у мужчин 1-й подгруппы соответствовали нормальным значениям, однако по мере увеличения концентрации МК, росли показатели офисного АД до высокого нормального и АГ 1–2-й степени, особенно в подгруппе мужчин с МК  $\geq 420$  мкмоль/л (достоверные различия между всеми подгруппами). Также по мере роста концентрации МК отмечалось увеличение риска по шкале SCORE (от 1,43  $\pm$  1,40 в 1-й подгруппе до 2,16  $\pm$  1,86 в подгруппе с МК  $\geq 420$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ )). У мужчин часто имели место различные вредные привычки, которые могут предрасполагать к развитию и прогрессированию заболевания. В частности, часто наблюдалось пристрастие к курению (от 36,0 до 45,2 % в подгруппах,  $p > 0,05$ ). Доля лиц с отягощенной наследственностью по ССЗ составила от 50,6 до 55,8 % ( $p > 0,05$ ).

По мере увеличения концентрации МК сыворотки крови у мужчин росли показатели ИМТ ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ ) и ОТ ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что гиподинамия сопутствует лицам с АГ и ожирением. По мере роста концентрации МК доля лиц с гиподинамией достоверно менялась от 27,6 % в подгруппе с нормоурикемией до 71,9 % в подгруппе с ГУ ( $p < 0,001$ ).

При исследовании лабораторных показателей выявлены достоверные относительные повышения уровней глюкозы плазмы крови ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ), креатинина ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ), холестерина ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ) и ТГ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ) у лиц с ГУ по сравнению с аналогичными параметрами у лиц без ГУ. По мере увеличения концентрации МК происходило достоверное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у лиц 3 и 4 подгрупп по сравнению с 1 и 2 подгруппами ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$ ).

Лабораторные показатели у мужчин в зависимости от значений урикемии представлены в табл. 2.

Характер изменений показателей ЭКГ представлен в табл. 3.

Как видно из таблицы, ЧСС на стандартной ЭКГ у лиц 4-й подгруппы с ГУ (МК  $\geq 420$  мкмоль/л) была достоверно выше, чем у лиц из 1-й и 2-й подгрупп ( $p < 0,05$ ). Зубец R в отведении AVL также достоверно был более высоким у мужчин с ГУ в подгруппах 3 и 4 ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ).

При изучении эхокардиографических параметров установлено, что толщина и масса миокарда левого

**Таблица 2.** Лабораторные показатели ( $n = 355$ ) ( $M \pm m$ ;  $p$  — критерий достоверности)

Показатель	МК $\leq 299$ мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК $\geq 420$ мкмоль/л
1	2	3	4	5
Глюкоза, ммоль/л	5,23 $\pm$ 0,62	5,32 $\pm$ 0,74	5,55 $\pm$ 0,66	5,71 $\pm$ 0,77
		$p_{2-5, 3-5} < 0,001$ ; $p_{2-4} < 0,01$ ; $p_{3-4} < 0,05$		
Креатинин, мкмоль/л	90,17 $\pm$ 12,68	92,66 $\pm$ 9,94	96,34 $\pm$ 12,46	100,39 $\pm$ 11,79
		$p_{2-5, 3-5} < 0,001$ ; $p_{2-4} < 0,01$ ; $p_{3-4, 4-5} < 0,05$		
СКФ СКД EPI, мл/мин	90,92 $\pm$ 14,08	88,25 $\pm$ 12,51	83,51 $\pm$ 12,54	80,28 $\pm$ 11,63
		$p_{2-4, 2-5, 3-5} < 0,001$ ; $p_{3-4} < 0,01$		
Холестерин, ммоль/л	5,32 $\pm$ 1,22	5,33 $\pm$ 1,11	5,40 $\pm$ 0,91	5,78 $\pm$ 1,18
		$p_{3-5} < 0,01$ ; $p_{2-5, 4-5} < 0,05$		
ЛПВП, ммоль/л	1,25 $\pm$ 0,38	1,27 $\pm$ 0,49	1,24 $\pm$ 0,37	1,15 $\pm$ 0,36
		$p > 0,05$		
Триглицериды, ммоль/л	1,28 $\pm$ 0,85	1,62 $\pm$ 1,30	1,98 $\pm$ 1,51	2,40 $\pm$ 1,71
		$p < 0,001$ ; $p_{2-4} < 0,01$ ; $p_{4-5} < 0,05$		
ЛПНП, ммоль/л	3,83 $\pm$ 1,10	3,59 $\pm$ 1,00	3,78 $\pm$ 1,08	3,96 $\pm$ 1,49
		$p > 0,05$		
МК, мкмоль/л	261,00 $\pm$ 33,08	334,10 $\pm$ 18,28	388,62 $\pm$ 16,85	474,21 $\pm$ 50,97
		$p_{2-3, 2-4, 3-4, 3-5, 4-5} < 0,001$ ; $p_{2-5} < 0,01$		

Примечание. СКФ СКД EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД EPI; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

**Таблица 3.** Электрокардиографические показатели ( $n = 355$ ) ( $M \pm m$ ;  $p$  — критерий достоверности)

Показатель	МК $\leq 299$ мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК $\geq 420$ мкмоль/л
1	2	3	4	5
ЧСС, в мин	66,36 $\pm$ 11,84	66,89 $\pm$ 11,84	68,10 $\pm$ 10,02	70,22 $\pm$ 11,82
		$p_{2-5, 3-5} < 0,05$		
QT, мс	379,50 $\pm$ 44,94	375,91 $\pm$ 26,72	377,53 $\pm$ 23,91	373,51 $\pm$ 25,13
		$p > 0,05$		
R в AVL, мВ (мм)	3,86 $\pm$ 2,87	4,79 $\pm$ 2,50	5,79 $\pm$ 3,76	5,51 $\pm$ 2,69
		$p_{2-4} < 0,001$ ; $p_{2-5} < 0,01$ ; $p_{3-4} < 0,05$		
RV5 + SV1, мВ (мм)	26,90 $\pm$ 6,75	27,16 $\pm$ 5,81	25,96 $\pm$ 6,00	25,44 $\pm$ 8,21
		$p > 0,05$		

Примечание. QT — электрокардиографический интервал; R в AVL — амплитуда зубца R в отведении AVL; RV5 + SV1 — индекс Соколова–Лайона.

желудочка (ЛЖ), размеры ЛЖ и фракция выброса (ФВ) в подгруппах с ГУ и без таковой были сопоставимы ( $p > 0,05$ ), однако относительная толщина стенок ЛЖ была достоверно больше в подгруппе с МК  $\geq 420$  мкмоль/л по сравнению с подгруппой без ГУ ( $p < 0,05$ ), а размеры левого предсердия были достоверно больше в подгруппах с ГУ по сравнению с подгруппой без ГУ ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ). Диастолическая функция ЛЖ во всех группах обследованных была нормальной, однако, как видно из табл. 3, у мужчин с ГУ имелась достоверная тенденция

к ее ухудшению по сравнению с мужчинами без ГУ:  $Ve/Va$  ( $p < 0,01$ ),  $e'MK$  ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ) и  $E/e'$  ( $p < 0,05$ ).

Показатели эхоКГ представлены в табл. 4.

Показатели суточного мониторирования ЭКГ представлены в табл. 5.

Результаты суточного мониторирования ЭКГ свидетельствуют о том, что у лиц с ГУ, особенно в подгруппе с МК  $\geq 420$  мкмоль/л, ЧСС была достоверно наибольшей как в среднем за сутки ( $p < 0,05$ ), так и в дневные ( $p < 0,05$ ) и ночные часы ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ).

**Таблица 4.** Показатели эхокардиографии ( $n = 355$ ) ( $M \pm m$ ;  $p$  — критерий достоверности)

Показатель	МК $\leq 299$ мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК $\geq 420$ мкмоль/л
1	2	3	4	5
МЖПд, мм	10,52 $\pm$ 2,37	10,71 $\pm$ 2,13	10,54 $\pm$ 2,15	11,16 $\pm$ 2,49
	$p > 0,05$			
ЗС ЛЖд, мм	9,48 $\pm$ 2,06	10,17 $\pm$ 1,98	10,28 $\pm$ 1,68	10,46 $\pm$ 2,16
	$p_{2-5} < 0,01$ ; $p_{2-3, 2-4} < 0,05$			
КДР ЛЖ, мм	49,71 $\pm$ 6,15	51,14 $\pm$ 5,19	50,97 $\pm$ 6,00	50,66 $\pm$ 7,49
	$p > 0,05$			
КСР ЛЖ, мм	30,21 $\pm$ 5,50	30,22 $\pm$ 4,81	30,51 $\pm$ 4,79	30,70 $\pm$ 6,13
	$p > 0,05$			
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	93,86 $\pm$ 23,13	97,96 $\pm$ 22,99	96,85 $\pm$ 21,66	97,89 $\pm$ 25,19
	$p > 0,05$			
ОТМ, ед.	0,38 $\pm$ 0,10	0,40 $\pm$ 0,10	0,40 $\pm$ 0,09	0,42 $\pm$ 0,12
	$p_{2-5} < 0,05$			
ФВ (2D), %	66,86 $\pm$ 8,38	66,04 $\pm$ 7,50	65,52 $\pm$ 8,56	67,18 $\pm$ 9,56
	$p > 0,05$			
Объем ЛП/St, см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	22,39 $\pm$ 7,03	26,01 $\pm$ 7,96	26,58 $\pm$ 9,22	25,52 $\pm$ 9,52
	$p_{2-4} < 0,01$ ; $p_{2-3, 2-5} < 0,05$			
Ve/Va (МК), ед.	1,38 $\pm$ 0,34	1,28 $\pm$ 0,34	1,20 $\pm$ 0,38	1,21 $\pm$ 0,30
	$p_{2-4, 2-5} < 0,01$			
e'МК, ед.	0,15 $\pm$ 0,03	0,13 $\pm$ 0,03	0,13 $\pm$ 0,03	0,12 $\pm$ 0,03
	$p_{2-3} < 0,01$ ; $p_{2-4, 2-5} < 0,001$			
E/e' МК, ед.	5,18 $\pm$ 1,28	5,61 $\pm$ 1,50	5,28 $\pm$ 1,51	5,75 $\pm$ 1,84
	$p_{2-5, 4-5} < 0,05$			

*Примечание.* МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗС ЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТМ — относительная толщина миокарда левого желудочка; ФВ (2D) — фракция выброса левого желудочка в процентах по Симпсону; Объем ЛП/St — индекс объема левого предсердия; Ve/Va (МК); e'МК; E/e' МК — характеристики диастолической функции левого желудочка.

**Таблица 5.** Показатели суточного мониторирования ЭКГ ( $n = 355$ ) ( $M \pm m$ ;  $p$  — критерий достоверности)

Показатель	МК $\leq 299$ мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК $\geq 420$ мкмоль/л
1	2	3	4	5
ЧСС ср., в мин	73,90 $\pm$ 9,26	74,05 $\pm$ 8,78	75,44 $\pm$ 9,25	78,04 $\pm$ 8,88
	$p_{2-5, 3-5} < 0,05$			
ЧСС дн., в мин	81,13 $\pm$ 12,20	80,61 $\pm$ 9,20	81,75 $\pm$ 10,40	84,98 $\pm$ 9,78
	$p_{3-5} < 0,05$			
ЧСС ночь, в мин	60,85 $\pm$ 8,98	60,62 $\pm$ 8,60	62,08 $\pm$ 8,06	64,96 $\pm$ 8,06
	$p_{3-5} < 0,01$ ; $p_{2-5} < 0,05$			

**Таблица 6.** Показатели суточного мониторирования артериального давления ( $n = 355$ ) ( $M \pm m$ ;  $p$  — критерий достоверности)

Показатель	МК $\leq 299$ мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК $\geq 420$ мкмоль/л
1	2	3	4	5
Среднее САД день, мм рт. ст.	133,58 $\pm$ 14,46	137,77 $\pm$ 11,79	138,30 $\pm$ 14,35	137,98 $\pm$ 9,51
	$p > 0,05$			
Среднее ДАД день, мм рт. ст.	83,12 $\pm$ 10,42	85,69 $\pm$ 10,21	86,23 $\pm$ 12,04	86,73 $\pm$ 8,87
	$p > 0,05$			
ИВ САД день, %	32,13 $\pm$ 32,60	46,51 $\pm$ 32,23	46,93 $\pm$ 34,95	48,09 $\pm$ 28,21
	$p_{2-3, 2-4, 2-5} < 0,05$			
ИВ ДАД день, %	32,41 $\pm$ 31,46	39,37 $\pm$ 31,41	40,90 $\pm$ 34,21	45,39 $\pm$ 29,70
	$p > 0,05$			
Вариабельность в САД день, мм рт. ст.	12,04 $\pm$ 4,24	12,32 $\pm$ 3,72	13,06 $\pm$ 3,38	13,84 $\pm$ 4,70
	$p_{3-5} < 0,05$			
Вариабельность ДАД день, мм рт. ст.	9,96 $\pm$ 3,72	9,93 $\pm$ 3,00	10,53 $\pm$ 3,12	11,10 $\pm$ 4,02
	$p > 0,05$			
Среднее САД ночь, мм рт. ст.	116,91 $\pm$ 14,63	117,63 $\pm$ 13,24	118,38 $\pm$ 13,45	119,80 $\pm$ 10,61
	$p > 0,05$			
Среднее ДАД ночь, мм рт. ст.	70,00 $\pm$ 10,24	70,89 $\pm$ 11,17	70,94 $\pm$ 10,23	72,50 $\pm$ 10,33
	$p > 0,05$			
ИВ САД ночь, %	29,50 $\pm$ 34,52	37,41 $\pm$ 37,44	39,80 $\pm$ 36,41	40,82 $\pm$ 31,91
	$p > 0,05$			
ИВ ДАД ночь, %	29,57 $\pm$ 32,70	34,06 $\pm$ 36,39	32,03 $\pm$ 34,35	41,64 $\pm$ 35,26
	$p > 0,05$			
Вариабельность в САД ночь, мм рт. ст.	9,84 $\pm$ 3,37	9,53 $\pm$ 3,14	10,35 $\pm$ 3,56	10,29 $\pm$ 3,16
	$p > 0,05$			
Вариабельность ДАД ночь, мм рт. ст.	8,04 $\pm$ 3,12	7,90 $\pm$ 2,51	8,65 $\pm$ 3,23	8,08 $\pm$ 2,89
	$p > 0,05$			

При изучении СМАД установлено, что при увеличении концентрации МК сыворотки крови в подгруппах достоверно повышались средние значения САД и ДАД днем и ночью, вариабельность ДАД днем, вариабельность САД и ДАД ночью, индекс времени (ИВ) ДАД днем, ИВ САД и ДАД ночью ( $p > 0,05$ ). ИВ САД и вариабельность САД в дневные часы в подгруппах увеличились достоверно ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно).

Показатели СМАД представлены в табл. 6.

Показатели ВЭМ представлены в табл. 7.

При изучении физической работоспособности и гемодинамического ответа на физическую нагрузку по данным

ВЭМ у обследованных установлено, что общий объем выполненной нагрузки, максимальная ЧСС и толерантность к физической нагрузке у лиц с нормальной урикемией достоверно превышали аналогичные параметры у пациентов с ГУ ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  для объема нагрузки (в МЕ);  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  для максимальной ЧСС и  $p < 0,05$  для толерантности к нагрузке).

Напротив, исходные ЧСС, САД и ДАД, САД и ДАД на высоте нагрузки, а также ДАД на последней минуте восстановительного периода у лиц с нормальной урикемией были достоверно меньше аналогичных параметров у пациентов с ГУ ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 7.** Показатели велоэргометрии ( $n = 355$ ) ( $M \pm m$ ;  $p$  — критерий достоверности)

Показатель	МК $\leq 299$ мкмоль/л	МК 300–359 мкмоль/л	МК 360–419 мкмоль/л	МК $\geq 420$ мкмоль/л
1	2	3	4	5
Вт (ед. изм.)	158,09 $\pm$ 30,97	156,82 $\pm$ 33,01	155,83 $\pm$ 30,89	153,53 $\pm$ 27,99
$p > 0,05$				
МЕ (ед. изм.)	7,73 $\pm$ 1,29	7,06 $\pm$ 1,28	6,84 $\pm$ 1,18	6,33 $\pm$ 1,05
$p_{2-3, 2-4, 2-5, 3-5} < 0,001$ ; $p_{4-5} < 0,01$				
% достижения субмакс. ЧСС	98,28	92,31	92,31	89,89
$p > 0,05$				
ЧСС исх.	83,86 $\pm$ 15,51	81,82 $\pm$ 12,39	83,30 $\pm$ 13,48	86,53 $\pm$ 14,25
$p_{3-5} < 0,05$				
ЧСС макс.	153,24 $\pm$ 8,97	148,86 $\pm$ 10,75	149,75 $\pm$ 8,47	148,90 $\pm$ 9,66
$p_{2-3, 2-5} < 0,01$ ; $p_{2-4} < 0,05$				
ТФН, %	79,31 $\pm$ 13,62	77,87 $\pm$ 15,13	76,53 $\pm$ 13,14	73,79 $\pm$ 11,52
$p_{2-5, 3-5} < 0,05$				
САД исх.	122,53 $\pm$ 13,74	127,22 $\pm$ 14,42	127,29 $\pm$ 12,58	127,53 $\pm$ 15,35
$p_{2-3, 2-4, 2-5} < 0,05$				
ДАД исх.	82,31 $\pm$ 8,47	87,25 $\pm$ 9,75	89,36 $\pm$ 10,58	90,89 $\pm$ 11,12
$p_{2-4, 2-5} < 0,001$ ; $p_{2-3} < 0,01$ ; $p_{3-5} < 0,05$				
САД пик	194,17 $\pm$ 22,63	198,22 $\pm$ 24,13	203,65 $\pm$ 21,89	202,43 $\pm$ 26,56
$p_{2-4, 2-5} < 0,05$				
ДАД пик	95,97 $\pm$ 11,63	96,91 $\pm$ 11,91	98,48 $\pm$ 12,10	100,83 $\pm$ 12,98
$p_{2-5, 3-5} < 0,05$				
САД восст.	143,07 $\pm$ 22,23	144,21 $\pm$ 18,83	147,33 $\pm$ 21,74	146,84 $\pm$ 19,60
$p > 0,05$				
ДАД восст.	83,64 $\pm$ 11,15	86,09 $\pm$ 12,30	87,17 $\pm$ 10,69	89,51 $\pm$ 10,94
$p_{2-5} < 0,01$ ; $p_{3-5} < 0,05$				
ДП (САД пик $\times$ ЧСС макс.)	29711,93 $\pm$ 3500,45	29516,41 $\pm$ 4164,76	30459,75 $\pm$ 3340,04	30176,42 $\pm$ 4422,98
$p > 0,05$				

*Примечание.* Вт — мощность нагрузки в ваттах; МЕ — общий объем выполненной нагрузки в метаболических единицах; ТФН — толерантность к физической нагрузке; ДП — двойное произведение в условных единицах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа, посвященная оценке влияния бессимптомной ГУ на состояние ССС у мужчин молодого и среднего возраста, имеет военно-медицинское значение, поскольку в совокупности с другими факторами ССР бессимптомная ГУ вносит вклад в общий прогноз и требует коррекции за счет изменения образа жизни, характера питания, а в некоторых случаях за счет назначения уратснижающих препаратов [15–17].

Оценка урикемии считается обязательной на начальном этапе обследования пациента с АГ или с развившимся ССЗ [9]. В ходе исследования установлено, что у пациентов с бессимптомной ГУ чаще имеют место

вредные привычки и состояния, способствующие развитию и прогрессированию заболевания, выше показатели офисного и суточного АД, ЧСС, имеются признаки гипертрофии ЛЖ на ЭКГ, выше риск по шкале SCORE, а также гликемия и изменения липидограммы. Это подтверждает существующие представления о влиянии нарушений пуринового обмена на ускорение поражения органов-мишеней в условиях, например, существующей АГ, а также на взаимосвязь ГУ с нарушениями липидного и углеводного метаболизма, ожирения, наполняя известные критерии МС [18].

Латентные и клинически значимые нарушения со стороны клубочкового аппарата почек считаются

характерными для больных ГУ и подагрой [19]. В нашем исследовании по мере увеличения концентрации МК сыворотки крови происходило достоверное снижение СКФ и увеличение концентрации креатинина, что может свидетельствовать о вкладе ГУ в развитие почечной дисфункции.

По данным эхоКГ у обследованных с ГУ выявлена тенденция к увеличению размеров левого предсердия и относительной толщины стенок ЛЖ, а также ухудшению диастолической функции ЛЖ (по сравнению с подгруппами без ГУ), что может свидетельствовать о начальных признаках ремоделирования миокарда, ускорение которого чаще наблюдается в условиях МС при определенном влиянии ГУ [20].

При оценке физической работоспособности и гемодинамического ответа по данным ВЭМ установлено, что объем выполненной нагрузки, максимальная ЧСС и толерантность к физической нагрузке у лиц с нормальной урикемией достоверно превышали аналогичные параметры у пациентов с ГУ. Это новые научные данные, которые могут быть интерпретированы с позиции комплексного влияния компонентов МС на физическую работоспособность. Исходные ЧСС, САД и ДАД, а также САД и ДАД на высоте нагрузки и ДАД на последней минуте восстановительного периода были достоверно больше у лиц с ГУ по сравнению с мужчинами с нормоурикемией.

В целом, сравнительный анализ клинико-лабораторно-инструментальных параметров у мужчин в возрасте 30–50 лет с нормальным и повышенным уровнем МК в крови позволил констатировать, что доморбидная (бессимптомная) ГУ ассоциируется с приростом клинических, антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей, составляющих в своей совокупности МС.

## ВЫВОДЫ

1. У мужчин молодого и среднего возраста увеличение концентрации мочевой кислоты сыворотки крови ассоциировано с увеличением офисных и суточных параметров АД, ЧСС по данным ЭКГ покоя и суточного мониторирования,

амплитуды зубца R в отведении AVL на ЭКГ, риска SCORE, относительной толщины стенок ЛЖ, размеров левого предсердия и диастолической функции ЛЖ.

2. При оценке физической работоспособности и гемодинамического ответа по данным ВЭМ установлено, что общий объем выполненной нагрузки, максимальная ЧСС и толерантность к физической нагрузке у лиц с нормальной урикемией достоверно превышают аналогичные параметры у пациентов с гиперурикемией, а исходные ЧСС, исходные и пиковые значения САД и ДАД, а также ДАД на последней минуте восстановительного периода достоверно больше у лиц с гиперурикемией по сравнению с мужчинами с нормоурикемией.

3. По мере увеличения концентрации мочевой кислоты сыворотки крови происходят достоверные снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации креатинина крови.

4. При исследовании углеводного и липидного обменов выявлены достоверные относительные повышения уровней глюкозы плазмы крови, холестерина и триглицеридов у мужчин с гиперурикемией по сравнению с аналогичными параметрами у лиц, не страдающих ею.

5. Доморбидная (бессимптомная) ГУ ассоциирована с приростом клинических, антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей, составляющих в своей совокупности синдром инсулинорезистентности.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 6. С. 7–122. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Benjamin E., Muntner P., Alonso A., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association // Circulation. 2019. Vol. 139, No. 10. P. e56–e528. DOI: 10.1161/cir.0000000000000659
3. Piepoli M., Hoes A., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed

with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37, No. 29. P. 2315–2381. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106

4. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Рамазанова З.Д., и др. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 2. С. 57–66. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-12007

5. Гордиенко А.В., Мирохина М.А., Дыдышко В.Т., и др. Метаболические нарушения в перспективе развития и прогрессирования артериальной гипертензии у молодых мужчин // Клиницист. 2015. Т. 9, № 2. С. 23–27. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-23-27

6. Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю. Начальный атеросклероз: факторы риска, диагностика, профилактика, лечение. СПб.: СпецЛит, 2020. 119 с.
7. Сердюков Д.Ю. Доклиническая диагностика атеросклероза в молодом возрасте // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2018. Т. 19. С. 693–704.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонов Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10, № 2. С. 153–159. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
9. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
10. Muiesan M., Agabiti-Rosei C., Painsi A., Salvetti M. Uric acid and cardiovascular disease: an update // Eur. Cardiol. 2016. Vol. 11, No. 1. P. 54–59. DOI: 10.15420/ecr.2016:4:2
11. Shahin L., Patel K., Heydari M., et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk // Cureus. 2021. Vol. 13, No. 5. P. e14855. DOI: 10.7759/cureus.14855
12. Крюков Е.В., Макеева Т.Г., Потехин Н.П. и др. Профилактика ремоделирования сосудистой стенки у лиц с предгипертензией // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 5. С. 82–85. DOI: 10.17816/RMMJ82310
13. Бабюк А.Э., Дыдышко В.Т. Гиперурикемия и оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № S1–3. С. 27–32.
14. Сердюков Д.Ю. Основные и дополнительные маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста с начальными атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. Т. 68, № 2. С. 46–49. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.46-50
15. Барсуков А.В. Фебуксостат в терапии гиперурикемии: фокус на кардиоваскулярную безопасность // Клиническая патофизиология. 2021. Т. 27, № 4. С. 21–26.
16. FitzGerald J., Dalbeth N., Mikuls T., et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout // Arthritis. Care Res. (Hoboken). 2020. Vol. 72, No. 6. P. 744–760. DOI: 10.1002/acr.24180
17. Pérez Ruiz F., Richette P., Stack A., et al. Failure to reach uric acid target of < 0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality // RMD Open. 2019. Vol. 5, No. 2. P. e001015. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001015
18. Borghi C., Rosei E., Bardin T., et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease // J. Hypertens. 2015. Vol. 33, No. 9. P. 1729–1741. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701
19. Rincon-Choles H., Jolly S., Arrigain S., et al. Impact of Uric Acid Levels on Kidney Disease Progression // Am. J. Nephrol. 2017. Vol. 46, No. 4. P. 315–322. DOI: 10.1159/000481460
20. Yu S., Yang H., Guo X., et al. Hyperuricemia is independently associated with left ventricular hypertrophy in post-menopausal women but not in pre-menopausal women in rural Northeast China // Gynecol. Endocrinol. 2015. Vol. 31, No. 9. P. 736–741. DOI: 10.3109/09513590.2015.1056730

## REFERENCES

1. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7–122. (In Russ.) DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Benjamin E, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10): e56–e528. DOI: 10.1161/cir.0000000000000659
3. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106
4. Ametov AS, Pashkova EYu, Ramazanova ZD, et al. Obesity as a non-infectious epidemic of the XXI century. Modern ideas about the pathogenesis, risks and approaches to pharmacotherapy. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(2):57–66. (In Russ.) DOI: 10.24411/2304-9529-2019-12007
5. Gordienko AV, Mirokhina MA, Dydysenko VT, et al. Metabolic disturbances in the future development and progression of arterial hypertension in young men. *The Clinician*. 2015;9(2):23–27. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-23-27
6. Gordienko AV, Serdyukov DYU. *Initial atherosclerosis: risk factors, diagnosis, prevention, treatment*. Saint Petersburg: SpetsLit Publisher; 2020;119 p. (In Russ.)
7. Serdyukov DYU. Preclinical diagnosis of atherosclerosis at a young age. *Medline.ru. Russian biomedical journal*. 2018;19:693–704. (In Russ.)
8. Shal'nova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2): 153–159. (In Russ.) DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
9. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
10. Muiesan M, Agabiti-Rosei C, Painsi A, Salvetti M. Uric acid and cardiovascular disease: an update. *Eur Cardiol*. 2016;11(1):54–59. DOI: 10.15420/ecr.2016:4:2
11. Shahin L, Patel K, Heydari M, et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk. *Cureus*. 2021;13(5): e14855. DOI: 10.7759/cureus.14855
12. Kryukov EV, Makeeva TG, Potekhin NP, et al. Prevention of vascular wall remodeling in individuals with prehypertension. *Military Medical Journal*. 2020;341(5):82–85. (In Russ.) DOI: 10.17816/RMMJ82310
13. Babyuk AE, Dydysenko VT. Hyperuricemia and assessment of the cardiovascular system state in military servicemen of the young and middle age. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S1–3): 27–32. (In Russ.)
14. Serdyukov DYU. General and additional cardiovascular risk markers in the soldier-men of young and average age with initial atherosclerosis

rotic changes in the vascular wall. *Pacific Medical Journal*. 2017;68(2): 46–50. (In Russ.) DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.46-50.

15. Barsukov AV. Febuxostat in the treatment of hyperuricemia: focus on cardiovascular safety. *Clinical Pathophysiology*. 2021;27(4):21–26. (In Russ.)

16. FitzGerald J, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. DOI: 10.1002/acr.24180

17. Pérez Ruiz F, Richette P, Stack A, et al. Failure to reach uric acid target of < 0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019;5(2): e001015. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001015

18. Borghi C, Rosei E, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33(9): 1729–1741. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701

19. Rincon-Choles H, Jolly S, Arrigain S, et al. Impact of Uric Acid Levels on Kidney Disease Progression. *Am J Nephrol*. 2017;46(4): 315–322. DOI: 10.1159/000481460

20. Yu S, Yang H, Guo X, et al. Hyperuricemia is independently associated with left ventricular hypertrophy in post-menopausal women but not in pre-menopausal women in rural Northeast China. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(9):736–741. DOI: 10.3109/09513590.2015.1056730

## ОБ АВТОРАХ

\***Дмитрий Сергеевич Шаповал**, курсант 6 курса 2 факультета; адрес: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1428-828X>; Author ID:1097750; eLibrary SPIN: 2813-7754; e-mail: dimshap9855@gmail.com

**Владислав Тадеевич Дыдышко**, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0244-8672>; Scopus Author ID: 56803817400; Author ID: 773357; eLibrary SPIN: 2091-8123; e-mail: vlad-didishko@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\***Dmitry S. Shapoval**, 6<sup>th</sup> year cadet 2 faculties; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1428-828X>; Author ID:1097750; eLibrary SPIN: 2813-7754; e-mail: dimshap9855@gmail.com

**Vladislav T. Dydishko**, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0244-8672>; Scopus Author ID: 56803817400; Author ID: 773357; eLibrary SPIN: 2091-8123; e-mail: vlad-didishko@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104647>

Научная статья

# Характеристика метаболического профиля и состояние сосудистой стенки у мужчин с метаболически нейтральным ожирением

Д.А. Соколов, Д.Ю. Сердюков

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** Распространенность избыточного веса в российской популяции увеличивается с каждым годом. Питание с излишним количеством легкоусвояемых углеводов, низкая физическая активность способствуют быстрому развитию ожирения в молодом возрасте. В России 26 % мужчин и 30 % женщин имеют избыточную массу тела. При обследовании пациентов с ожирением в повседневной врачебной деятельности не учитывается адипокиновая активность жировой ткани. Существующая сегодня концепция метаболически здорового ожирения вызывает дискуссии в научной среде из-за диагностических сложностей по стратификации пациентов с избыточной массой тела на метаболически «здоровых» и «нездоровых».

**Цель исследования** — дать характеристики липидного и углеводного профилей, а также оценить изменения сосудистой стенки у мужчин с метаболически нейтральным ожирением после 3–4-летнего периода курации.

**Материалы и методы.** В клинике госпитальной терапии был проведен анализ историй болезни 93 пациентов в возрасте от 30 до 45 лет. Исследуемая группа пациентов обследовалась дважды: первично и 3–4 года спустя. Исследовались антропометрические показатели, показатели биохимического анализа крови, а также производилась оценка некоторых параметров сердечно-сосудистой системы.

**Результаты** исследования показали, что метаболически нейтральный тип ожирения характеризуется низкой частотой нарушений углеводного и липидного обменов, а также параметров сердечно-сосудистой системы.

**Заключение.** Вероятность развития новых случаев предиабета, сахарного диабета 2-го типа и начального атеросклероза максимальна у пациентов с ранее диагностированной инсулинорезистентностью и метаболически здоровым ожирением, минимальна — при нормальной массе тела и у пациентов с метаболически нейтральным ожирением.

**Ключевые слова:** лептин; метаболически здоровое ожирение; метаболически нейтральное ожирение; метаболический синдром; предиабет; сахарный диабет; субклинический атеросклероз.

## Как цитировать:

Соколов Д.А., Сердюков Д.Ю. Характеристика метаболического профиля и состояние сосудистой стенки у мужчин с метаболически нейтральным ожирением // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 163–168. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104647>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104647>

Research Article

# Characteristics of the metabolic profile and the state of the vascular wall in men with metabolically neutral obesity

Daniil A. Sokolov, Dmitrii Yu. Serdyukov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** The prevalence of overweight in the Russian population is increasing every year. A diet with an excessive amount of easily digestible carbohydrates, low physical activity contribute to the rapid development of obesity at a young age. In Russia, 26% of the male population and 30% of women are overweight. When examining obese patients, the adipokine activity of adipose tissue is not taken into account in daily medical activities. The current concept of metabolically healthy obesity causes certain discussions in the scientific community due to diagnostic difficulties in stratifying overweight patients into metabolically “healthy” and “unhealthy”.

**AIM:** was to characterize the lipid and carbohydrate profile, as well as to evaluate changes in the vascular wall in men with metabolically neutral obesity after a 3–4-year curation period.

**MATERIALS AND METHODS:** The hospital therapy clinic analyzed the case histories of 93 patients aged 30 to 45 years. The study group of patients was examined twice: initially and 3–4-years after the initial examination. An anthropometric profile was examined in the designated sample of patients, a study of biochemical blood analysis was performed, and an assessment of the cardiovascular system was carried out.

**RESULTS:** of the study showed that the metabolically neutral type is characterized by a low frequency of metabolic profile disorders, as well as parameters of the cardiovascular system.

**CONCLUSIONS:** The probability of developing new cases of prediabetes, type 2 diabetes mellitus and initial atherosclerosis is maximal in patients with previously diagnosed insulin resistance and metabolically healthy obesity, minimal — with normal body weight and in patients with metabolically neutral obesity.

**Keywords:** diabetes mellitus; leptin; metabolic syndrome; metabolically healthy obesity; metabolically neutral obesity; prediabetes; subclinical atherosclerosis.

## To cite this article:

Sokolov DA, Serdyukov DYu. Characteristics of the metabolic profile and the state of the vascular wall in men with metabolically neutral obesity. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):163–168. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104647>

Received: 09.03.2022

Accepted: 15.04.2022

Published: 30.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Современное общество характеризуется развитием транспортной структуры, которая приводит к снижению повседневной физической активности. Значительно возросло употребление легкоусвояемых углеводов. В России около 1/3 от общего числа населения имеют избыток веса. Ожирение способствует нарушению метаболического профиля человека [1].

Расстройства углеводного и липидного обменов в организме способствуют возникновению новых заболеваний и при этом усугубляют уже имеющиеся [2]. При метаболическом синдроме (МС) повышается вероятность возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с нарушением липидного и углеводного обменов, возрастает в 2 раза, а смертность у мужчин увеличивается в 2, а у женщин в 5 раз [3, 4].

Сегодня выделяют различные типы метаболического ожирения. Доказано, что метаболический синдром негативно влияет на сердечно-сосудистую систему, липидный и углеводный профиль, а также усугубляет уже имеющиеся патологии. В современной медицинской литературе все чаще можно встретить термин «метаболически здоровое ожирение» [5, 6]. Оно характеризуется наличием избыточного веса без артериальной гипертензии (АГ) и инсулинорезистентности (ИР). Однако при таком типе ожирения не учитывается функциональное состояние клеток жировой ткани. Также не проводится ультразвуковое измерение сосудистой стенки [7, 8].

При метаболически нейтральном ожирении (МНО) наблюдаются собой:

1) повышение массы тела  $>30 \text{ кг/м}^2$  при наличии не более 2 критериев МС (АГ и дислипидемия (ДЛП)/АГ и предиабет);

2) уровень лептина  $<3,5 \text{ нг/мл}$  [9].

МНО позволяет стратифицировать пациентов с избыточным весом на тех, кто нуждается в активной профилактике ассоциированных с ожирением заболеваний, и тех, кому на данном этапе не требуется активная профилактика [10].

После дифференцировки пациентов на различные группы метаболического ожирения была проанализирована динамика их состояния. После первичного обследования спустя 3 года было проведено еще одно с целью сравнить метаболический статус пациентов по прошествии времени.

*Цель исследования* — дать характеристику липидному и углеводному профилям, а также оценить изменения сосудистой стенки у мужчин с МНО после 3–4-летнего периода курации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании был проведен анализ 93 историй болезни пациентов мужского пола в возрасте от 30 до 45 лет.

Пациентов обследовали, а затем через 3–4 года это сделали повторно. При повторном обследовании был проведен анализ антропометрического профиля, показателей липидного и углеводного обменов, параметров сердечно-сосудистой системы.

Для выделения группы пациентов с МС использовались критерии National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III):

1) окружность талии  $>102 \text{ см}$  у пациентов мужского пола и  $>88 \text{ см}$  у пациентов женского пола;

2) триглицериды  $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$ ;

3) липопротеиды высокой плотности (холестерол) (ХС ЛПВП)  $<1,0 \text{ ммоль/л}$  у мужчин и  $<1,3 \text{ ммоль/л}$  у женщин;

4) АГ — АД  $\geq 130/85 \text{ мм рт. ст.}$ ;

5) значение глюкозы плазмы крови  $\geq 6,1 \text{ ммоль/л}$ .

Критерии начального атеросклеротического изменения сосудов:

1) атеросклеротическая бляшка (АСБ) более  $1,3 \text{ мм}$  в сонных артериях по данным их ультразвукового сканирования;

2) Толщина слоя интима-медиа более  $0,8 \text{ мм}$  (при отсутствии АСБ) в сочетании с 1 из перечисленных факторов;

3) дисгликемия (тощаковая);

4) ДЛП;

5) наличие неалкогольной жировой болезни печени.

В группу контроля вошли пациенты с нормальной массой тела без учета углеводного и липидного профилей.

Далее проводилась оценка динамики изменений ранее исследованных показателей и после повторного обследования была пересмотрена характеристика распространенности пациентов по категориям различных типов метаболического ожирения. Полученные научные сведения были обработаны в пакете статистического программного обеспечения Statistica 10.0 for Windows. Качественные признаки анализировались с использованием таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$  Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При повторном обследовании отмечалось увеличение частоты ДЛП у пациентов групп контроля и МНО ( $p = 0,01$ ), а в группах с МС и метаболически здоровым ожирением (МЗО)  $\chi^2 = 10,4$ ;  $p = 0,033$ . В группах с МС и МЗО зафиксирован значительный рост распространенности предиабета и его сочетания с ДЛП ( $\chi^2 = 12$ ;  $p = 0,018$ ) по сравнению с контролем. Указанные изменения у мужчин с МНО при обследовании не были установлены (рис. 1).

Наибольшая частота ремоделирования левого предсердия первично зафиксирована при МС (40 %) и МЗО, при этом у мужчин с МНО не была диагностирована ( $\chi^2 = 8$ ;  $p = 0,09$ ). Гипертрофия левого желудочка с признаками атеросклероза сонных артерий в большой степени были выявлены у группы пациентов с МС. При оценке в динамике самое низкое прогрессирование этих нарушений

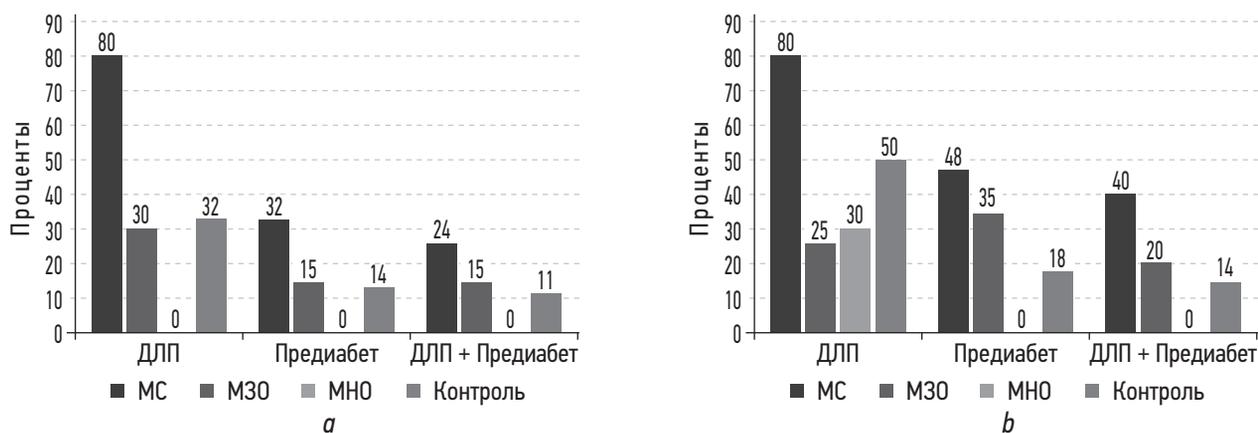


Рис. 1. Частота нарушений метаболизма при динамическом наблюдении в группах: *a* — первично, *b* — повторно

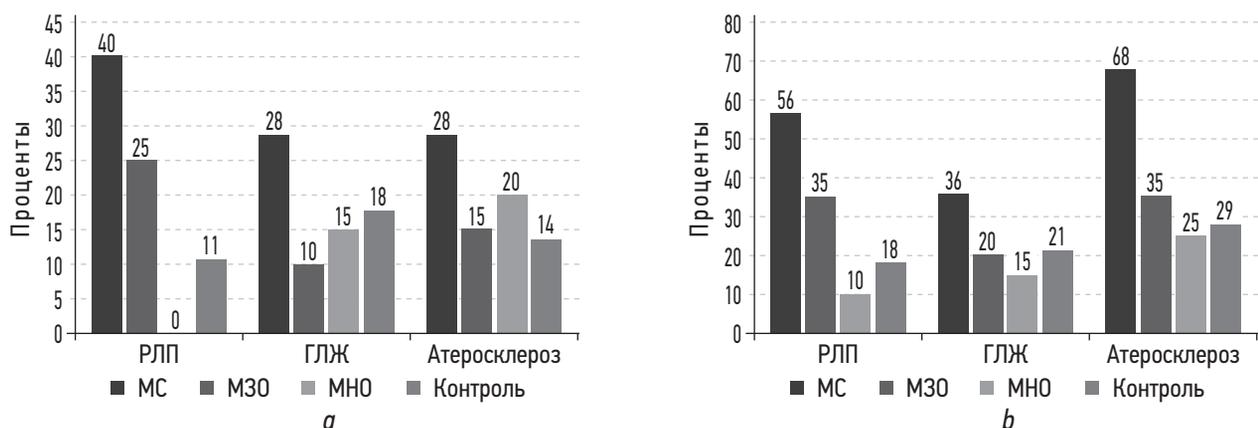


Рис. 2. Изменения сердечно-сосудистой системы в исследуемых группах в динамике: *a* — первично, *b* — повторно

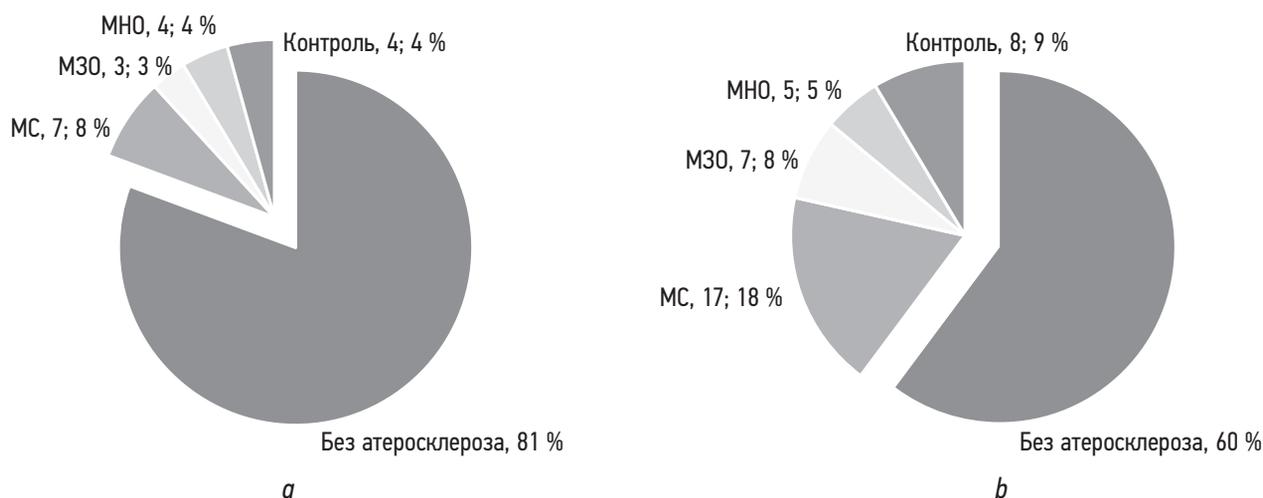


Рис. 3. Увеличение частоты атеросклероза сонных артерий в выборке в динамике: *a* — первично, *b* — повторно

было у мужчин с МНО, а самое высокое — в группе с МС, особенно в отношении атеросклеротических изменений ( $\chi^2 = 11$ ;  $p = 0,005$ ) (рис. 2).

Первично частота атеросклероза сонных артерий зафиксирована у 18 мужчин (19 %). После периода курации эти изменения сосудистой стенки были выявлены у 37 человек (40 %). Таким образом, распространенность начального атеросклероза увеличилась в 2 раза (рис. 3).

Итак, по результатам проведенного исследования в изученной выборке пациентов после периода активного наблюдения было определено увеличение частоты выявления МС в 1,4 раза, предиабета — в 1,6 раза, начального атеросклероза — в 2 раза. Указанные негативные изменения были характерны преимущественно для мужчин с первично диагностированным МС и МЗО. Меньшая частота указанных неблагоприятных явлений была в группах контроля и при МНО.

## ВЫВОДЫ

1. МНО характеризуется минимальной частотой нарушений липидного и углеводного обменов, а также изменений со стороны системы кровообращения. По данным параметрам указанный тип ожирения сравним с группой контроля

2. В течение 3 лет наибольшая динамика развития новых случаев предиабета, сахарного диабета 2-го типа и начального атеросклероза отмечается у пациентов с ранее диагностированной инсулинорезистентностью и МЗО, минимальная — при нормальной массе тела и МНО.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бояринова М.А., Орлов А.В., Ротарь О.П., и др. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Кардиология. 2016. Т. 56, № 8. С. 40–45.
2. Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю. Ранняя диагностика атеросклероза у военнослужащих-мужчин // Военно-медицинский журнал. 2018. Т. 339, № 11. С. 15–21.
3. Бабюк А.Э., Дыдышко В.Т. Гиперурикемия и оценка состояния сердечно-сосудистой системы у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № S1–3. С. 27–32.
4. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика-2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 6. С. 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
5. Маковеева О.В., Гордиенко А.В., Дорохов Г.Ю., Барсуков А.В. Значение оценки циркадного профиля артериального давления в определении кардиоваскулярного риска у мужчин молодого возраста, страдающих гипертонической болезнью и ожирением // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2016. № 4 (56). С. 39–43.

## REFERENCES

1. Boyarinova MA, Orlov AV, Rotar OP, et al. Adipokines level in metabolically healthy obese Saint Petersburg inhabitants (ESSE-RF). *Kardiologiya*. 2016;56(8):40–45. (In Russ.)
2. Gordienko AV, Serdyukov DYU. Early diagnosis of atherosclerosis in military men. *Military Medical Journal*. 2018;339(11):15–21. (In Russ.)
3. Babyuk AE, Dydyshko VT. Hyperuricemia and assessment of the cardiovascular system state in military servicemen of the young and middle age. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021; 40(S1–3):27–32. (In Russ.)
4. Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7–122. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
5. Makoveeva OV, Gordienko AV, Dorokhov GYu, Barsukov AV. Significance of assessment of circadian blood pressure profile in determining of cardiovascular risk in young men with hypertension and obesity. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;4(56):39–43. (In Russ.)

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 229 от 01.11.2021 г.).

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

6. Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире // Вестник РАМН. 2016. Т. 71, № 2. С. 154–159. DOI: 10.15690/vramn655
7. Гордиенко А.В., Дыдышко В.Т., Яковлев В.В., и др. Роль нарушений липидно-холестеринового обмена в формировании артериальной гипертензии у мужчин молодого и среднего возраста // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 3. С. 50–56.
8. Сотников А.В., Гордиенко А.В., Чинь Ван Нхан. Особенности кардиоваскулярных факторов риска у мужчин моложе 60 лет с острым повреждением почек при инфаркте миокарда // Пульс. 2020. Т. 22, № 4. С. 120–127. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-4-120-127
9. Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Соколов Д.А. Способ диагностики метаболических нарушений. Патент на изобретение № 2747906/17.05.2021
10. Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Жирков И.И., Соколов Д.А. Критерии диагностики метаболически нейтрального ожирения у военнослужащих-мужчин // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 6. С. 26–31. DOI: 10.52424/00269050\_2021\_342\_6\_26

6. Razina AO, Runenko SD, Achkasov EE. Obesity: Current Global and Russian Trends. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(2):154–159. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn655
7. Gordienko AV, Dydyshko VT, Yakovlev VV, et al. The role of lipid-cholesterol metabolism disorders in the development of arterial hypertension in young and middle-aged. *Military Medical Journal*. 2021;342(3):50–56. (In Russ.)
8. Sotnikov AV, Gordienko AV, Chin Van Nhan. Peculiarities of cardiovascular risk factors in men under 60 years old with acute kidney injury during myocardial infarction. *Pulse*. 2020;22(4):120–127. (In Russ.) DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-4-120-127
9. Serdyukov DYU, Gordienko AV, Sokolov DA. *Sposob diagnostiki metabolicheskikh narushenii* (A method for diagnosing metabolic disorders). Patent RUS № 2747906/17.05.2021. (In Russ.)
10. Serdyukov DYU, Gordienko AV, Zhirkov II, Sokolov DA. Criteria for the diagnosis of metabolically neutral obesity in male military personnel. *Military Medical Journal*. 2021;342(6):26–31. (In Russ.) DOI: 10.52424/00269050\_2021\_342\_6\_26

## ОБ АВТОРАХ

**\*Даниил Александрович Соколов**, слушатель  
1-го курса ординатуры; адрес: Россия, 194044,  
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9385-6144>;  
eLibrary SPIN: 6377-3495; e-mail: kvickinsparta@rambler.ru

**Дмитрий Юрьевич Сердюков**, докт. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3782-1289>;  
eLibrary SPIN: 1870-8698; e-mail: serdukovdu@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Daniil A. Sokolov**, student of the 1<sup>st</sup> year of residency;  
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,  
Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9385-6144>;  
eLibrary SPIN: 6377-3495; e-mail: kvickinsparta@rambler.ru

**Dmitrii Yu. Serdyukov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3782-1289>;  
eLibrary SPIN: 1870-8698; e-mail: serdukovdu@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104651>

Научная статья

# Качество жизни при железодефицитных состояниях у женщин молодого возраста

А.В. Ковалев, А.С. Поляков

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** Наиболее важной причиной развития анемии в мире является дефицит железа. Женщины молодого возраста в большей степени подвержены формированию латентного дефицита железа и железодефицитной анемии по сравнению с другими группами населения. Железодефицитные состояния могут приводить к ухудшению переносимости физических нагрузок и адаптации к ним, однако влияние латентного дефицита железа и железодефицитной анемии на когнитивные функции, эмоциональный статус и качество жизни до сих пор остается предметом дискуссии, что, возможно, связано с недостаточным количеством исследований, в которых железодефицитные состояния изучаются в отсутствие сопутствующих хронических заболеваний.

**Цель исследования** — оценить влияние латентного дефицита железа и железодефицитной анемии на качество жизни женщин молодого возраста.

**Материалы и методы.** Проведено поперечное одномоментное исследование женщин в возрасте 18–21 года. Была оценена встречаемость железодефицитных состояний, проведено исследование качества жизни при помощи опросника SF-36. При статистической обработке полученных результатов оценка на нормальность внутри каждой группы проводилась при помощи теста Шапиро–Уилка. Для межгруппового сравнения полученных результатов между двумя независимыми группами применялся критерий Манна–Уитни, при сравнении результатов двух зависимых групп применялся критерий Уилкоксона. Межгрупповое сравнение между тремя группами проводилось при помощи критерия Краскила–Уоллиса. При выявлении отклонений от нулевой гипотезы проводился апостериорный анализ при помощи критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

**Результаты.** В исследовании участвовали 68 испытуемых в возрасте 18–21 года. Медиана возраста составила 18 лет, межквартильный интервал Q [18; 21]. У 25 (36,7 %) женщин был диагностирован латентный дефицит железа, у 16 (23,5 %) — железодефицитная анемия. Уровень С-реактивного белка у всех испытуемых был <5 мг/л, медиана 2,4 [1,2; 3,1] мг/л. При проведении апостериорного анализа были выявлены сопоставимые показатели общего анализа крови между группами здоровых женщин и с латентным дефицитом железа. В то же время не было обнаружено различий в уровне ферритина между группами с латентным дефицитом железа и железодефицитной анемией. При исследовании качества жизни были получены статистически значимые межгрупповые различия между исследуемыми группами в шкалах «Общее состояние здоровья», «Жизненная активность», «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «Психическое здоровье и общее душевное благополучие». При проведении апостериорного анализа количество баллов в шкалах опросника оказалось сопоставимо между группами здоровых женщин и с латентным дефицитом железа.

**Заключение.** Получены данные о высокой встречаемости латентного дефицита железа и железодефицитной анемии у женщин молодого возраста. Наличие латентного дефицита железа самостоятельно не влияет на качество жизни, связанное со здоровьем. Железодефицитная анемия легкой степени умеренно снижает качество жизни за счет эмоционального компонента.

**Ключевые слова:** анемия; дефицит железа; железодефицитная анемия; качество жизни; латентный дефицит железа; ферритин; SF-36.

## Как цитировать:

Ковалев А.В., Поляков А.С. Качество жизни при железодефицитных состояниях у женщин молодого возраста // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 169–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104651>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104651>

Research Article

# Health-related quality of life in iron deficient young women

Aleksey V. Kovalev, Aleksey S. Polyakov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** The most important cause of anemia in the world is iron deficiency. Young women are more susceptible to the formation of latent iron deficiency and iron deficiency anemia in comparison with other population groups. Iron deficiency conditions can lead to a deterioration in exercise tolerance and adaptation to them, however, the effect of latent iron deficiency and iron deficiency anemia on cognitive functions, emotional status and quality of life is still a subject of discussion, which may be due to the small number of studies in which iron deficiency conditions are studied in the absence of concomitant chronic diseases.

**AIM:** Evaluate the effect of latent iron deficiency and iron deficiency anemia on the quality of life in young women.

**MATERIALS AND METHODS:** a cross-sectional simultaneous study was conducted in women aged 18–21 years. The occurrence of iron deficiency conditions was assessed, a study of the quality of life was conducted using the SF-36 questionnaire. In the statistical processing of the results obtained, the assessment of normality within each group was carried out using Shapiro-Wilk test. For an intergroup comparison of the results obtained between two independent groups, Mann–Whitney test was used, and Wilcoxon test was used when comparing the results of two dependent groups. The intergroup comparison between the three groups was carried out using Kruskal–Wallis test. When detecting deviations from the null hypothesis, a posteriori analysis was carried out using Mann–Whitney test with Bonferroni correction.

**RESULTS:** 68 subjects aged 18–21 took part in the study. The median age was 18 years [18; 21]. 25 (36.7%) women were diagnosed with ID, 16 (23.5%) with IDA. The level of C-reactive protein in all subjects was <5 mg/l, median 2.4 [1.2; 3.1] mg/l. During a posteriori analysis, comparable indicators of the total blood count between the groups of healthy women and those with ID were revealed. At the same time, there were no differences in ferritin levels between the ID and IDA groups. In the study of quality of life, statistically significant intergroup differences between the study groups were obtained in the scales of general health, vital activity, role functioning due to emotional state, mental health and general mental well-being. When conducting a posteriori analysis, the number of points in the questionnaire scales turned out to be comparable between groups of healthy women and those with ID.

**CONCLUSION:** data on the high incidence of latent iron deficiency and iron deficiency anemia in young women have been obtained. The presence of latent iron deficiency does not independently affect the quality of life associated with health. Mild iron deficiency anemia moderately reduces the quality of life due to the emotional component.

**Keywords:** anemia; ferritin; iron deficiency; iron deficiency anemia; latent iron deficiency; quality of life; SF-36.

**To cite this article:**

Kovalev AV, Polyakov AS. Health-related quality of life in iron deficient young women. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):169–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104651>

Received: 10.03.2022

Accepted: 03.04.2022

Published: 30.06.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Дефицит железа является ведущей причиной развития анемии в мире, особенно среди детей и женщин репродуктивного возраста. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире более 200 млн женщин репродуктивного возраста страдают железодефицитной анемией (ЖДА) [1]. В целом, для развитых стран характерна низкая встречаемость железодефицитных состояний (16–21 % среди женщин репродуктивного возраста). В настоящий момент данные о встречаемости ЖДА и латентного дефицита железа (ЛДЖ) среди женщин репродуктивного возраста в России отсутствуют, согласно результатам отдельных одноцентровых исследований и экспертных мнений, она может составлять более 70 % [2]. Высокая встречаемость железодефицитных состояний по сравнению с основной популяцией связана с предрасположенностью женщин репродуктивного возраста к развитию отрицательного баланса железа ввиду менструальных кровопотерь или беременности [3]. Также на развитие ЖДА влияет наличие хронических заболеваний [4, 5]. Для спортсменок немаловажную роль в формировании ЖДА и ЛДЖ играет интенсивная физическая нагрузка, что, в частности, может быть связано с повышением уровня гепсидина [6, 7]. В настоящее время накоплены убедительные данные об ухудшении переносимости аэробной физической нагрузки и снижению скорости адаптации к ней при железодефицитных состояниях [8]. Однако их влияние на когнитивные функции, эмоциональный статус, качество жизни до сих пор остается предметом дискуссии, что, возможно, связано с малым количеством исследований, в которых ЛДЖ и ЖДА наблюдаются в отсутствие сопутствующей хронической патологии. M. Grondin et al. в исследовании у женщин в возрасте 17–38 лет указывают на практически сопоставимое качество жизни (использовался опросник The Short Form 36 (SF-36)) женщин с и без ЛДЖ [9]. I. Dziembowska et al., в свою очередь, демонстрируют не только более низкую интеллектуальную работоспособность у пациенток с ЛДЖ, но и отличные от здоровых женщин черты темперамента, а также характерные паттерны абстиненции при электроэнцефалографии [10].

*Цель исследования* — оценить влияние ЛДЖ и ЖДА на качество жизни женщин молодого возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное одномоментное исследование женщин 18–21 года. Были выполнены общий анализ крови, исследование крови на ферритин и С-реактивный белок, проведено исследование качества жизни. Была оценена встречаемость железодефицитных состояний на основании результатов анализов крови. Затем испытуемые были разделены на 3 группы: женщины с ЖДА, с ЛДЖ и здоровые, без наличия дефицита железа; проведен сравнительный анализ качества жизни между группами.

Критериями исключения из исследования были: отказ испытуемой от участия в исследовании, наличие системного острого воспалительного процесса (уровень С-реактивного белка  $>5,0$  мг/л). Все образцы крови были исследованы в одной лаборатории, на одинаковых анализаторах. Время доставки каждой пробирки до анализатора составило не более 1 ч. Для исследования депо железа был использован только ферритин как наиболее чувствительный и специфичный лабораторный показатель депо железа в отсутствие системного воспаления [7, 8]. ЖДА верифицировалась при наличии уровня гемоглобина  $<120$  г/л, ферритина —  $<45$  мкг/л, ЛДЖ при наличии уровня гемоглобина  $>120$  г/л, ферритина —  $<30$  мкг/л в соответствии с актуальными отечественными клиническими рекомендациями [11], рекомендациями Американского общества гастроэнтерологов [12] и результатами международных многоцентровых исследований [13].

Прошедшие валидацию в России специализированные опросники качества жизни при анемическом синдроме преимущественно ориентированы на онкологических и онкогематологических пациентов и не являются репрезентативными для нашей выборки. По этой причине для исследования качества жизни был выбран общий опросник SF-36 как один из наиболее распространенных опросников для исследования качества жизни. SF-36 состоит из восьми шкал («Физическое функционирование», «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «Интенсивность боли», «Общее состояние здоровья», «Психическое здоровье», «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «Социальное функционирование», «Жизненная активность») и двух разделов («Физический компонент здоровья», «Психологический компонент здоровья»). Количество баллов в каждой шкале варьирует от 0 до 100: большее число набранных баллов по каждой шкале определяет более высокое качество жизни.

При статистической обработке полученных результатов оценка на нормальность внутри каждой группы проводилась при помощи теста Шапиро–Уилка. В каждой исследуемой группе распределение показателей отличалось от нормального, дальнейший статистический анализ проводился при помощи непараметрических методов. Для межгруппового сравнения полученных результатов между двумя независимыми группами применялся критерий Манна–Уитни, при сравнении результатов двух зависимых групп — критерий Уилкоксона. Отклонение нулевой гипотезы принималось при уровне критерия  $\alpha < 0,05$ . Межгрупповое сравнение между тремя группами проводилось при помощи критерия Краскила–Уоллиса. При выявлении отклонений от нулевой гипотезы проводился апостериорный анализ при помощи критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (в таком случае отклонение нулевой гипотезы принималось при  $\alpha < 0,017$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 68 испытуемых в возрасте 18–21 года. Медиана (*Me*) возраста составила 18 лет, межквартильный интервал *Q* [18; 21]. У 25 (36,7 %) женщин был диагностирован ЛДЖ, у 16 (23,5 %) — ЖДА (табл. 1).

Во всех случаях была верифицирована ЖДА легкой степени, лишь у одной обследуемой уровень гемоглобина был ниже 100 г/л. Уровень С-реактивного белка у всех испытуемых был < 5 мг/л, *Me* — 2,4 [1,2; 3,1] мг/л.

При проведении апостериорного анализа были выявлены сопоставимые показатели общего анализа крови между группами здоровых женщин и с ЛДЖ. В то же время не было обнаружено различий в уровне ферритина между группами с ЛДЖ и ЖДА (табл. 2).

При исследовании качества жизни были получены статистически значимые межгрупповые различия между исследуемыми группами в шкалах «Общее состояние здоровья», «Жизненная активность», «Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «Психическое здоровье и общее душевное благополучие» (табл. 3).

**Таблица 1.** Характеристика исследуемых групп. *Me* [25; 75]

Лабораторный параметр	Здоровые, <i>n</i> = 27	ЛДЖ, <i>n</i> = 25	ЖДА, <i>n</i> = 16	<i>p</i>
Гемоглобин, г/л	130 [127; 134]	128 [124; 133]	114 [105; 117]	<0,001*
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,14 [3,96; 4,3]	4,19 [4,01; 4,33]	3,85 [3,78; 3,92]	<0,001*
Средний объем эритроцита (MCV), фл	89,4 [88,3; 92,4]	89,2 [85,3; 91,5]	86,2 [82,4; 88,5]	0,003*
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	31,5 [30,7; 32,7]	30,7 [29,3; 31,6]	29,8 [28,2; 31,1]	0,003*
Ферритин, нг/мл	45, [38,3; 64,9]	22,0 [15,5; 24,9]	15,3 [5,5; 26,7]	<0,001*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	20,7 [19,9; 22,6]	20,6 [19,5; 22,5]	20,2 [19,4; 21,9]	0,7
Длительность менструаций, дни	5 [3,5; 5,0]	5 [3,5; 5,5]	5 [3,75; 5,75]	0,1

\* — различие между группами статистически значимо.

**Таблица 2.** Апостериорный анализ между лабораторными показателями исследуемых групп

Лабораторный параметр	Здоровые — ЛДЖ	Здоровые — ЖДА	ЛДЖ — ЖДА, <i>p</i>
Гемоглобин, г/л	>0,017	<0,001*	<0,001*
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	>0,017	<0,001*	<0,001*
Средний объем эритроцита (MCV), фл	>0,017	0,001*	0,016*
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	>0,017	0,001*	>0,017
Ферритин, нг/мл	<0,001*	<0,001*	>0,017

\* — различие между группами статистически значимо.

**Таблица 3.** Результаты исследования качества жизни (SF-36). *Me* [25; 75]

Название шкалы	Здоровые, <i>n</i> = 27	ЛДЖ, <i>n</i> = 25	ЖДА, <i>n</i> = 16	<i>p</i>
Физическое функционирование, баллы	100 [95; 100]	95 [95; 100]	97,5 [95; 100]	0,5
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием, баллы	100 [75; 100]	75 [75; 100]	75 [75; 100]	0,4
Интенсивность боли, баллы	92 [84; 100]	100 [100; 100]	100 [93; 100]	1,0
Общее состояние здоровья, баллы	92 [86; 97]	77 [77; 100]	60 [54,5; 80]	<0,001*
Жизненная активность, баллы	75 [70; 85]	70 [60; 85]	52,5 [47,5; 65,0]	0,003*
Социальное функционирование, баллы	82,5 [75; 100]	100 [100; 100]	87,5 [75; 100]	1,0
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, баллы	87,35 [66,67; 100]	66,67 [33,3; 100]	33,3 [33,3; 66,7]	<0,001*
Психическое здоровье, баллы	80 [72; 80]	68 [60; 100]	54 [44; 58]	0,02*
Общее физическое благополучие, баллы	60,23 [58,67; 60,37]	59,63 [57,87; 59,73]	58,02 [56,87; 60,29]	0,2
Общее душевное благополучие, баллы	45,41 [42,37; 29,04]	43,66 [39,67; 61,03]	35,84 [32,56; 38,67]	0,001*

\* — различие между группами статистически значимо.

**Таблица 4.** Апостериорный анализ между показателями в шкалах опросника SF-36 в исследуемых группах

Лабораторный параметр	Здоровые — ЛДЖ, <i>p</i>	Здоровые — ЖДА, <i>p</i>	ЛДЖ — ЖДА, <i>p</i>
Общее состояние здоровья, баллы	>0,017	<0,001*	0,001*
Жизненная активность, баллы	>0,017	<0,001*	0,001*
Психическое здоровье, баллы	>0,017	0,001*	0,001*
Общее душевное благополучие, баллы	>0,017	0,001*	<0,001*

\* — различие между группами статистически значимо.

При проведении апостериорного анализа количество баллов в шкалах опросника оказалось сопоставимо между группами здоровых женщин и женщин с ЛДЖ (табл. 4).

Таким образом, в представленном исследовании выявлена высокая встречаемость анемии (33 %) при ретроспективном анализе, а также высокая встречаемость ЛДЖ и ЖДА на поперечном одномоментном этапе исследования (суммарно 63,2 %), что соответствует отечественным эпидемиологическим данным и популяционным данным ВОЗ [1, 2]. В рамках post-hoc анализа было обнаружено, что эритроцитарные индексы в общем анализе крови у исследуемых женщин с ЛДЖ не имеют существенных различий от здоровой группы, что говорит о том, что верификация ЛДЖ возможна только при непосредственной оценке депо железа в организме (при помощи ферритина). Сопоставимые уровни ферритина в группах с ЛДЖ и ЖДА также свидетельствуют о том, что для верификации железодефицитных состояний необходимо как выполнение общего анализа крови, так и исследование уровня ферритина. Нами получены данные о самостоятельном влиянии ЖДА легкой степени на преимущественно эмоциональный аспект качества жизни. Наличие ЛДЖ практически не снижает качество жизни, что сопоставимо с литературными данными [5].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. The global prevalence of anemia in 2011. World Health Organization: Geneva, 2015.
2. Драпкина О.М., Мартынов А.И., Байда А.П., и др. Резолюция экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 5. С. 236–241. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2700
3. Pal S., Rishi P., Pawaria S., et al. Prevalence of iron deficiency with or without anemia in female athletes — a review // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. 2020. Vol. 7, No. 11. P. 2586–2595.
4. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В., и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) // Онкогематология. 2018. Т. 13, № 1. С. 45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53
5. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний — особенности патогенеза и попытка классификации // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 1. С. 33–37. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33-37
6. Бондарчук С.В., Головки К.П., Овчинников Д.В. Анемия хронических заболеваний как междисциплинарная проблема // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № 2. С. 55–61. DOI: 10.17816/rmmar81177
7. Волков К.Ю., Тыренко В.В., Буряк И.С., и др. Анемия хронических заболеваний в практике ревматолога: особенности патогенеза, диагностики и дифференциальной диагностики // Клиническая патофизиология. 2018. Т. 24, № 6. С. 37–41.
8. Badenhorst C.E., Goto K., O'Brien W., et al. Iron status in athletic females, a shift in perspective on an old paradigm // Journal of Sports Sciences. 2021. Vol. 39. P. 1565–1575. DOI: 10.1080/02640414.2021.1885782
9. Grondin M., Ruivard M., Perre've A., et al. Prevalence of Iron Deficiency and Health-related Quality of Life among Female Students // Journal of the American College of Nutrition. 2008. Vol. 27, No. 2. P. 337–341. DOI: 10.1080/07315724.2008.10719709
10. Dziembowska I., Kwapisz J., Izdebski P., et al. Mild iron deficiency may affect female endurance and behavior // Physiology & Behavior Nutrition. 2019. Vol. 205. P. 44–50. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.09.012

11. Лукина Е.А., Цветаева Н.В., Двирнык В.Н., и др. Железодифицитная анемия. Федеральные клинические рекомендации. М., 2021. 45 с.
12. Ko C.W., Siddique S.M., Patel A., et al. AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency

- anemia // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, No. 3. P. 1085–1094. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.046
13. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anemia revisited // *Journal of Internal Medicine*. 2020. Vol. 287, No. 2. P. 153–170. DOI: 10.1111/joim.13004

## REFERENCES

1. WHO. *The global prevalence of anemia in 2011*. World Health Organization: Geneva; 2015.
2. Drapkina OM, Martynov AI, Balda AP, et al. Resolution of the expert council "Relevant issues of iron deficiency in the Russian Federation". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5): 236–241 (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2700
3. Pal S, Rishi P, Pawaria S, et al. Prevalence of iron deficiency with or without anemia in female athletes — a review. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine* 2020;7(11):2586–2595.
4. Sakhin VT, Madzhanova ER, Kryukov EV, et al. Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research). *Oncohematology*. 2018;13(1):45–53. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53
5. Sakhin VT, Kryukov EV, Rukavitsyn OA. Anemia of chronic diseases — the key mechanisms of pathogenesis and the attempt of the classification. *Pacific Medical Journal*. 2019;(1):33–37. (In Russ.) DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33-37
6. Bondarchuk SV, Golovko KP, Ovchinnikov DV. Anemia of chronic diseases as an interdisciplinary problem. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(2):55–61. (In Russ.) DOI: 10.17816/rmmar81177
7. Volkov KYu, Tyrenko VV, Buryak IS, et al. Anemia of chronic diseases in the practice of rheumatologist: features of pathogenesis, diagnosis and differential diagnosis. *Clinical Pathophysiological Research*. 2018;24(6):37–41. (In Russ.)
8. Badenhorst CE, Goto K, O'Brien W, et al. Iron status in athletic females, a shift in perspective on an old paradigm. *Journal of Sports Sciences*. 2021;39:1565–1575. DOI: 10.1080/02640414.2021.1885782
9. Grondin M, Ruivard M, Perre've A, et al. Prevalence of Iron Deficiency and Health-related Quality of Life among Female Students. *Journal of the American College of Nutrition*. 2008;27(2):337–341. DOI: 10.1080/07315724.2008.10719709
10. Dziembowska I, Kwapisz J, Izdebski P, et al. Mild iron deficiency may affect female endurance and behavior. *Physiology & Behavior Nutrition*. 2019;205:44–50. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.09.012
11. Lukina EA, Tsvetaeva NV, Dvirnyk VN, et al. *Zhelezodeficitnaya anemiya. Federalnye klinicheskie rekomendacii*. Moscow; 2021. 45 p. (In Russ.)
12. Ko CW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1085–1094. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.046
13. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anemia revisited. *Journal of Internal Medicine*. 2020;287(2):153–170. DOI: 10.1111/joim.13004

## ОБ АВТОРАХ

\***Алексей Викторович Ковалев**, клинический ординатор кафедры факультетской терапии; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5884-2057>; Researcher ID: M-7992-2016; eLibrary SPIN: 3478-3858; e-mail: Kovalev.mmeda@yandex.ru

**Алексей Сергеевич Поляков**, канд. мед. наук, начальник гематологического отделения кафедры факультетской терапии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9238-8476>; eLibrary SPIN: 2700-2420; e-mail: doctorpolyakov@gmail.com

## AUTHORS' INFO

\***Aleksey V. Kovalev**, Clinical Resident, Faculty Therapy Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5884-2057>; eLibrary SPIN: 3478-3858; Researcher ID: M-7992-2016; e-mail: Kovalev.mmeda@yandex.ru

**Aleksey S. Polyakov**, M.D., Ph.D. (Medicine), Head of the Hematology Department of the Faculty Therapy Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9238-8476>; eLibrary SPIN: 2700-2420; e-mail: doctorpolyakov@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104692>

Научная статья

## К вопросу об основных предикторах развития острой задержки мочи при инфаркте миокарда у мужчин молодого и среднего возраста

А.С. Измуханов, В.А. Рейза

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** Важное значение в оценке течения и прогноза инфаркта миокарда придается изучению сочетания у одного больного двух или более хронических заболеваний, связанных между собой единым патогенетическим механизмом. Урологические заболевания не относятся к наиболее распространенным при инфаркте миокарда, но в этот период они существенно ухудшают качество жизни, повышают затраты на лечение а также связаны с худшим прогнозом.

**Цель** — изучить факторы риска развития острой задержки мочи в острый и подострый периоды инфаркта миокарда у мужчин моложе 60 лет для улучшения профилактики и исходов.

**Материалы и методы.** В исследование включены мужчины 19–60 лет с верифицированным инфарктом миокарда 1-го типа. Пациенты разделены на две сравнимые по возрасту группы: I — исследуемую, с острой задержкой мочи, — 22 пациента; II — контрольную, без нарушений мочеиспускания, — 644 пациента. Выполнен сравнительный анализ частоты наблюдения основных и дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска, особенностей клинического течения в выделенных группах. Методом Хи-квадрат Пирсона выполнен анализ рисков развития острой задержки мочи.

**Результаты.** Структура факторов сердечно-сосудистого риска исследуемой группы отличалась от контрольной большей частотой операций шунтирования коронарных артерий в анамнезе (I: 31,8 %; II: 8,4 %;  $p = 0,0002$ ) и электрокардиостимуляции (9,1 и 0,5 % соответственно;  $p < 0,0001$ ), а также фибрилляции и/или трепетания предсердий в анамнезе (27,3 и 9,2 %;  $p = 0,005$ ); хронической недостаточности мозгового кровообращения (77,3 и 51,3 %;  $p = 0,02$ ); злоупотребления алкоголем (63,6 и 25,2 %;  $p < 0,0001$ ); частых (4 и более в год) простудных заболеваний (27,3 и 12,6 %;  $p = 0,04$ ); нарушений сердечного ритма и проводимости в дебюте ишемической болезни сердца (61,9 и 24,9 %;  $p = 0,0007$ ); курения в течение 20 лет и более (36,4 и 16,8 %;  $p = 0,003$ ); хронической болезни почек (46,7 и 16,2 %;  $p = 0,02$ ); хронических очагов инфекции внутренних органов (77,3 и 39,4 %;  $p = 0,002$ ); мочекаменной (27,3 и 8,6 %;  $p = 0,006$ ) и желчнокаменной болезни (13,6 и 5,4 %;  $p = 0,006$ ). Среди особенностей клинического течения заболевания исследуемая группа отличалась большей частотой множественных осложнений инфаркта миокарда (100 и 44,0 %;  $p < 0,0001$ ), тяжелым и крайне тяжелым состоянием пациентов (59,0 и 19,6 %;  $p < 0,0001$ ). Наиболее значимыми для увеличения риска развития нарушений мочеиспускания у обследованных оказались асистолия (абсолютный риск: 42,1 %; относительный: 18,0;  $p < 0,0001$ ), гидроторакс (абсолютный риск: 41,7 %; относительный: 15,9;  $p < 0,0001$ ), тяжелое состояние пациента в первые часы заболевания (абсолютный риск: 100 %; относительный: 36,5;  $p < 0,0001$ ), злоупотребление алкоголем (8,0 %; 4,9;  $p < 0,0001$ ), курение (абсолютный риск: 4,4 %; относительный: 8,0;  $p = 0,01$ ) и начало ишемической болезни сердца с нарушением сердечного ритма и проводимости (7,7 %; 4,6;  $p = 0,0001$ ).

**Заключение.** Пациенты с острой задержкой мочи характеризуются более тяжелым течением инфаркта миокарда. Сочетания перечисленных факторов указывают на повышенный риск развития этого осложнения. Их целесообразно использовать для прогностического моделирования и формирования групп риска для своевременной профилактики.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда; мужчины молодого и среднего возраста; особенности течения; осложнения; острая задержка мочи; профилактика; сердечная недостаточность; синдром нижних мочевых путей; факторы риска.

### Как цитировать:

Измуханов А.С., Рейза В.А. К вопросу об основных предикторах развития острой задержки мочи при инфаркте миокарда у мужчин молодого и среднего возраста // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 175–186. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104692>

Рукопись получена: 11.03.2022

Рукопись одобрена: 27.04.2022

Опубликована: 30.06.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104692>

Research Article

# To the question of the main of acute urinary retention development during myocardial infarction in young and middle-aged men predictors

Al'farabi S. Izmukhanov, Vladimir A. Rejza

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Importance in assessing the course and prognosis of myocardial infarction is given to the study of a combination of two or more chronic diseases in one patient, interconnected by a single pathogenetic mechanism. Urological diseases are not among the most common in myocardial infarction, but during this period they significantly worsen the quality of life, increase the cost of treatment and are also associated with a worse prognosis.

**AIM:** To study the development of acute urinary retention during the acute and subacute periods of myocardial infarction risk factors in men under 60 years old to improve prevention and outcomes.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included men aged 19–60 years with type I myocardial infarction. Patients were divided into two age-comparable groups: I — study group, with acute urinary retention — 22 patients; II — control, without urination disorders — 644 patients. A comparative analysis of the main and additional cardiovascular risk factors observation frequency, the features of the clinical course in the selected groups were performed. Pearson's Chi-square method was used to analyze the risks of developing acute urinary retention.

**RESULTS:** The structure of cardiovascular risk factors in the study group differed from the control group in a higher frequency of coronary artery bypass surgery in the medical history (I: 31.8%; II: 8.4%;  $p = 0.0002$ ) and pacing (9.1 and 0.5%; respectively;  $p < 0.0001$ ), as well as fibrillation and/or atrial flutter in the medical history (27.3 and 9.2%;  $p = 0.005$ ), chronic cerebrovascular insufficiency (77.3 and 51.3%;  $p = 0.02$ ), alcohol abuse (63.6 and 25.2%;  $p < 0.0001$ ), frequent (four and more per year) colds (27.3 and 12.6%;  $p = 0.04$ ), cardiac arrhythmias and conduction disorders at the onset of coronary artery disease (61.9 and 24.9%;  $p = 0.0007$ ), smoking for 20 years or more (36.4 and 16.8%;  $p = 0.003$ ), chronic kidney disease (46.7 and 16.2%;  $p = 0.02$ ), chronic infection foci of internal organs (77.3 and 39.4%;  $p = 0.002$ ), urinary (27.3 and 8.6%;  $p = 0.006$ ) and cholelithiasis (13.6 and 5.4%;  $p = 0.006$ ). Among the features of the clinical course of the disease, the study group was distinguished by a higher incidence of multiple complications of myocardial infarction (100 and 44.0%;  $p < 0.0001$ ), severe and extremely severe condition of patients (59.0 and 19.6%;  $p < 0.0001$ ). Asystole (absolute risk: 42.1%; relative: 18.0;  $p < 0.0001$ ), hydrothorax (absolute risk: 41.7%; relative: 15.9;  $p < 0.0001$ ), the patient's severe condition in the first hours of illness (absolute risk: 100%; relative: 36.5;  $p < 0.0001$ ), alcohol abuse (8.0%; 4.9;  $p < 0.0001$ ), smoking (absolute risk: 4.4%; relative: 8.0;  $p = 0.01$ ) and onset of CHD with heart rhythm and conduction disturbances (7.7%; 4.6;  $p = 0.0001$ ) were the most significant predictors of acute urinary retention.

**CONCLUSIONS:** Patients with acute urinary retention are characterized by a more severe course of myocardial infarction. Combinations of listed above factors indicate an increased risk of developing this complication. It is advisable to use them for predictive modeling and the formation of risk groups for early prevention.

**Keywords:** acute urinary retention; complications; course features; heart failure; lower urinary tract syndrome; myocardial infarction; prevention; risk factors; young and middle-aged men.

**To cite this article:**

Izmukhanov AS, Rejza VA. To the question of the main of acute urinary retention development during myocardial infarction in young and middle-aged men predictors. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):175–186. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104692>

Received: 11.03.2022

Accepted: 27.04.2022

Published: 30.06.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время важное значение в оценке течения и прогноза инфаркта миокарда (ИМ) придается изучению его коморбидности [1]. Урологические заболевания не относятся к наиболее распространенным при ИМ. Однако известно, что в период ИМ они существенно ухудшают качество жизни, повышают затраты на лечение [2, 3], а также связаны с худшим прогнозом [3–5]. Предполагается, что ИМ является основной причиной синдрома внезапной необъяснимой ночной смерти пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) [6–8], в том числе мужчин молодого возраста [9]. При этом большая часть сведений о взаимоотношениях ИМ и урологической патологии с нарушениями мочеиспускания основана на данных о пациентах старше 60 лет [10–12]. Между тем считается, что проблема ИМ особенно актуальна для группы мужчин молодого и среднего возраста, в которой регистрируется высокая частота ИМ и связанных с ним неблагоприятных событий [13, 14].

*Цель исследования* — оценить особенности структуры факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и клинического течения ИМ у мужчин моложе 60 лет с острой задержкой мочи в острый и подострый периоды ИМ для улучшения профилактики и исходов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены результаты лечения мужчин в возрасте от 19 до 60 лет по поводу верифицированного ИМ 1-го типа по IV универсальному определению этого заболевания [15] и скоростью клубочковой фильтрации (СКД-EPI, 2011) 30 и более мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [16]. Участники получали стационарное лечение согласно стандартам на момент госпитализации. Наблюдение за пациентами проводили в течение 56 сут. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол от 23.11.2021 г. № 256).

Пациентов разделили на две группы. В исследуемую группу вошли 22 мужчины (средний возраст  $52,9 \pm 4,1$  года с развившейся в период заболевания острой задержкой мочи, потребовавшей специализированной урологической помощи. Контрольная группа состояла из 644 мужчины с ИМ без нарушений мочеиспускания (средний возраст  $51,2 \pm 6,2$  года;  $p = 0,3$ ). Группы не отличались по частоте выявления крупноочагового ИМ (Q-ИМ) (54,6 % — в исследуемой и 53,4 % — в контрольной;  $p = 0,9$ ), ИМ с подъемом сегмента ST (55,9 и 54,8 % соответственно;  $p = 0,9$ ), уровням артериального давления (АД) в первые часы ИМ (АД систолическое:  $127,1 \pm 44,3$  и  $138,0 \pm 30,0$ ;  $p = 0,4$ ; диастолическое:  $82,7 \pm 30,9$  и  $85,8 \pm 18,6$ ;  $p = 0,4$ ; среднее:  $97,5 \pm 35,1$  и  $102,9 \pm 21,4$  (мм рт. ст.);  $p = 0,8$ ). У всех пациентов, включенных в исследование, отсутствовали верифицированные заболевания нижних мочевых

путей (в том числе доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)) до возникновения изучаемого случая ИМ.

При работе с пациентами оценены основные и дополнительные факторы кардиоваскулярного риска, а также ситуации, провоцирующие развитие ИМ [17, 18]. Вне стандартов обследования у пациентов изучали наличие очагов хронических инфекций полости рта, уха, носа и горла, дыхательных, желче- и мочевыводящих путей с помощью дополнительных консультаций специалистов и соответствующих исследований [17, 18]. У умерших пациентов их верифицировали при аутопсии. Верификацию ангиопатий выполняли по показаниям [17]. Сезонность случаев оценивали при разделении их на периоды на основании реперных точек устойчивого перехода среднесуточной температуры воздуха в 0 и 15 °С на метеостанции Санкт-Петербурга [18–20].

Артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет, хроническую болезнь почек (ХБП), избыточную массу тела и ожирение, подагру диагностировали по рекомендациям профессиональных экспертных сообществ России и зарубежных стран [16, 21, 22]. Злоупотребление алкоголем устанавливали при приеме пациентом более 3–4 доз напитка, содержащего 10 г этанола, в день или 21 дозы в неделю (МКБ-10, ДСМ-V) [17, 18]. Для дополнительной верификации использовали опросники (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener — CAGE; Alcohol Use Disorders Identification Test — AUDIT), анкету постинтоксикационного алкогольного синдрома и сетку Р.М. LeGo–LeGo [17, 18]. Качество жизни пациентов оценивали по индексу субъективных проявлений сердечной недостаточности [23]. Класс тяжести острой сердечной недостаточности (СН) в первые часы ИМ определяли по Т. Killip [23, 24]. Наличие хронической СН — в завершении 8-й нед заболевания по NYHA [25]. К осложнениям ИМ относили состояния, возникшие в период течения ИМ, связанные с ним, потребовавшие лечения. Их группировали по главному синдрому, лежащему в их основе, на осложнения, связанные с электрической нестабильностью (ЭН), сократительной недостаточностью (СкН) и механической несостоятельностью (МН) миокарда (по В.Н. Ардашеву) [23, 24]. Варианты клинического течения объединяли в типичные (ангинозные), неангинозные (классические с иной локализацией боли или другим ведущим синдромом) и их сочетания с признаками СН [23]. Количественные показатели и объективные данные оценивали дважды: в первые часы и в конце 3-й нед заболевания. За период наблюдения реваскуляризация выполнена 17 % пациентов.

Произведен сравнительный анализ структуры факторов риска кардиоваскулярной патологии и особенностей течения ИМ в выделенных группах. Значимость различий в них определяли непараметрическими критериями Манна–Уитни (для количественных переменных,  $M \pm S$ ) и Хи-квадрат (для бинарных и порядковых переменных). Оценку абсолютного риска (АР) и относительного риска (ОР)

развития острой задержки мочи при воздействии изученных факторов проводили с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке частоты выявления факторов кардиоваскулярного риска в исследуемой группе чаще, чем в контрольной, наблюдали: операции шунтирования коронарных артерий; постоянную электрокардиостимуляцию (ПЭКС); фибрилляцию предсердий (ФП) и/или трепетание предсердий (ТП) в анамнезе; хроническую недостаточность мозгового кровообращения (ХМК); злоупотребление алкоголем; частые (4 раза в год и более) простудные заболевания; нарушения сердечного ритма и проводимости в дебюте ишемической болезни сердца (ИБС); курение в течение 20 лет и более; ХБП; хронические очаги инфекций внутренних органов; мочекаменную болезнь (МКБ) и желчнокаменную болезнь (ЖКБ) (рис. 1). В свою очередь, в контрольной группе преобладали: дебют ИБС с ИМ или стенокардии, курение менее 20 лет, очаги инфекции полости рта (табл. 1).

По остальным показателям структуры основных и дополнительных факторов кардиоваскулярного риска отличий в сравниваемых группах не выявлено. В исследуемой группе она оказалась представлена следующим образом: низкая физическая активность (90,5 %); хронические очаги инфекции (86,4 %); АГ (72,7 %); психозомоциональный стресс (59,1 %); ИМ в анамнезе (54,6 %); патология органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (54,5 %); хроническая СН (50,0 %) и нестабильная стенокардия (45,5 %) в анамнезе; избыточная масса тела (45,4 %); наследственная отягощенность по ИБС (40,9 %) и АГ (40,9 %); ожирение (36,4 % (45,3 % — в контрольной;  $p = 0,5$ )); связь ухудшения ИБС с определенным временем года (36,4 %); хронические воспалительные заболевания легких (36,4 %); язвенная болезнь (22,7 %); связь ухудшения течения ИБС с респираторными инфекциями (18,2 %), физическими перегрузками (18,2 %), гипертоническими кризами (18,2 %); сахарный диабет (18,2 %); метаболический синдром (13,6 %). При этом уровни глюкозы в первые

часы ИМ составили в исследуемой группе:  $6,3 \pm 2,1$ , контрольной —  $6,5 \pm 2,3$  ммоль/л;  $p = 0,8$ ; риск профессиональной патологии (13,6 %), периферические ангиопатии (13,6 %), кризовое течение АГ (13,6 %), экстрасистолия (9,1 %), ПЭКС (9,1 %) и инсульты (9,1 %) в анамнезе.

Результаты сравнения особенностей клинического течения ИМ в группах представлены в табл. 2–4 и на рис. 1–3.

В исследуемой группе в большей, чем в контрольной, оказалась доля пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии как в первые часы, так и в конце 3-й нед ИМ (табл. 2, 3).

При изучении объективных признаков СН у пациентов в первые часы заболевания их чаще обнаруживали в исследуемой группе (табл. 4).

В конце 3-й нед ИМ исследуемая группа отличалась от контрольной только по выявлению застойных хрипов в легких (53,3 и 26,2 % соответственно;  $p = 0,02$ ).

При сравнении распределений групп по классам тяжести острой СН (Т. Killip) в первые часы ИМ исследуемой группе преобладали пациенты III (27,3 и 11,9 %;  $p < 0,0001$ ) и IV классов (31,8 и 4,6 %;  $p < 0,0001$ ), а в контрольной — I (13,6 и 55,9 %;  $p < 0,0001$ ) и II классов (27,3 и 27,6 %). В конце 8-й нед ИМ признаки хронической СН также преобладали в исследуемой группе (93,4 и 43,2 %;  $p = 0,0006$ ), при этом впервые выявлена она оказалась у 46,7 и 21,2 % пациентов ( $p = 0,0006$ ).

Исследуемая группа превышала контрольную по частоте осложненного течения ИМ (95,5 и 51,1 %;  $p = 0,0002$ ), при этом в I группе преобладали множественные осложнения ИМ (2 и более — 100 % и 44,0 % — в контрольной;  $p < 0,0001$ ). Среди сочетания осложнений в исследуемой группе преобладали парные сочетания (СкН/ЭН и ЭН/МН) (рис. 1).

Среди осложнений ИМ в исследуемой группе преобладали нарушения сердечного ритма и проводимости, кардиогенный шок, отек легких, пневмонии, эпизоды рецидивирующей ишемии (рецидивы ИМ и ранняя постинфарктная стенокардия), психические нарушения (элементы эмоциональных расстройств, психомоторного возбуждения, в отдельных случаях с патологической

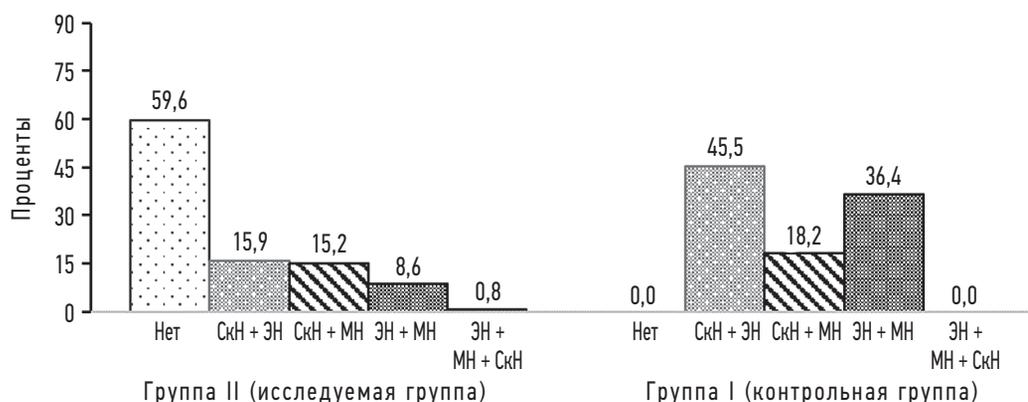


Рис. 1. Сочетания осложнений ИМ в группах обследованных,  $p < 0,0001$

**Таблица 1.** Значимые отличия структуры факторов сердечно-сосудистого риска в группах обследованных (абс. число (%); *p* — критерий достоверности)

Факторы сердечно-сосудистого риска	I группа, <i>n</i> = 22	II группа, <i>n</i> = 644	<i>p</i>
Операции шунтирования КА в анамнезе	7 (31,8)	54 (8,4)	0,0002
ЭКС в анамнезе	2 (9,1)	3 (0,5)	<0,0001
ФП и ТП в анамнезе	6 (27,3)	59 (9,2)	0,005
ХНМК	17 (77,3)	330 (51,2)	0,02
Злоупотребление алкоголем	14 (63,6)	162 (25,2)	<0,0001
Частые (4 и более в год) простудные заболевания	6 (27,3)	81 (12,6)	0,04
Нарушения сердечного ритма и проводимости в дебюте ИБС	13 (59,1)	155 (24,1)	0,0007
Курение менее 20 лет	1 (4,5)	129 (20,0)	0,0008
Курение в течение 20 лет и более	20 (90,9)	321 (49,8)	0,0008
Хронические очаги инфекции полости рта	2 (9,1)	111 (17,2)	0,002
Хронические очаги инфекций внутренних органов	17 (77,3)	253 (39,3)	0,002
ХБП	10 (45,4)	104 (16,1)	0,02
Дебют ИБС с ИМ	4 (18,2)	240 (37,2)	0,0007
Дебют ИБС со стенокардии	4 (18,2)	243 (37,7)	0,0007
МКБ	6 (27,3)	55 (8,5)	0,006
ЖКБ	3 (13,6)	35 (5,4)	0,006

**Таблица 2.** Значимые отличия оценки состояния пациентов в первые 48 ч ИМ в группах обследованных (абс. число (%); *p* — критерий достоверности)

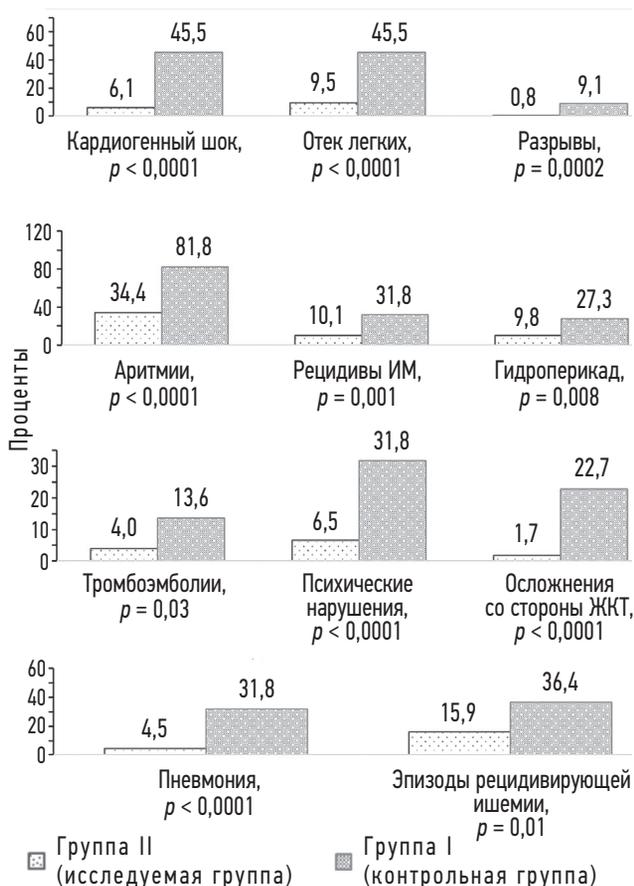
Оценка состояния	I группа, <i>n</i> = 22	II группа, <i>n</i> = 644	<i>p</i>
Удовлетворительное	0 (0)	77 (12,1)	<0,0001
Средней тяжести	9 (40,9)	435 (68,3)	<0,0001
Тяжелое	7 (31,8)	111 (17,4)	<0,0001
Крайне тяжелое	6 (27,3)	14 (2,2)	<0,0001

**Таблица 3.** Значимые отличия оценки состояния пациентов в конце 3-й нед ИМ в группах обследованных (абс. число (%); *p* — критерий достоверности)

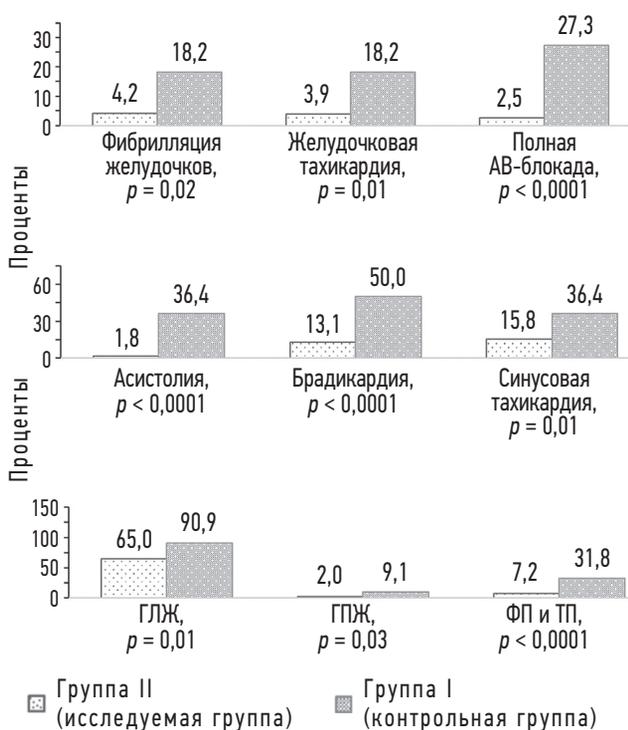
Оценка состояния	I группа, <i>n</i> = 15	II группа, <i>n</i> = 497	<i>p</i>
Удовлетворительное	13 (86,7)	494 (99,4)	<0,0001
Средней тяжести	0 (0)	2 (0,4)	<0,0001
Тяжелое	1 (6,7)	0 (0)	<0,0001
Крайне тяжелое	1 (6,7)	1 (0,2)	<0,0001

**Таблица 4.** Значимые отличия частоты выявления объективных признаков сердечной недостаточности в первые 48 ч ИМ в группах обследованных (абс. число (%); *p* — критерий достоверности)

Оценка состояния	I группа, <i>n</i> = 22	II группа, <i>n</i> = 644	<i>p</i>
Периферические отеки	7 (31,8)	68 (10,7)	0,002
Акроцианоз	22 (100)	426 (66,8)	0,001
Одышка	20 (90,9)	278 (43,6)	<0,0001
Аритмия	16 (72,7)	141 (22,1)	<0,0001
Застойные хрипы в легких	19 (86,4)	256 (40,1)	<0,0001
Гидроторакс	5 (22,7)	7 (1,1)	<0,0001
Увеличение печени	12 (54,6)	106 (16,6)	<0,0001



**Рис. 2.** Достоверные различия в частоте наблюдения осложнений ИМ в группах обследованных



**Рис. 3.** Значимые различия частоты наблюдения нарушений сердечного ритма и проводимости и ЭКГ-изменений в группах обследованных

продуктивной симптоматикой), гидроперикард, осложнения со стороны органов пищеварения, тромбоэмболии (рис. 2).

При оценке нарушений сердечного ритма и проводимости в исследуемой группе чаще регистрировали: фибрилляции желудочков, желудочковые тахикардии, полные атриовентрикулярные (АВ) блокады, асистолии, синусовые тахи- и брадикардии, ФП и ТП и электрокардиографические (ЭКГ) признаки увеличения желудочков (рис. 3).

При изучении воздействия параметров клинического течения ИМ на риск развития нарушений мочеиспускания он возрастал при: асистолиях; полных АВ-блокадах и брадикардиях; ФП и ТП; желудочковой фибрилляции; гидротораксе; осложнениях со стороны ЖКТ; тяжелом и крайне тяжелом состоянии пациента в первые часы ИМ; множественных и угрожающих жизни осложнениях (кардиогенный шок, разрывы, рецидивирующее течение ИМ, отек легких, тромбоэмболии, пневмонии); неангинозных формах ИМ; полной окклюзии КА и отсутствии реваскуляризации (табл. 5).

Оно также оказалось связанным с более тяжелым состоянием пациента, выраженностью признаков СН и снижением качества жизни (табл. 5).

При изучении воздействия кардиоваскулярных факторов риска на возможность развития нарушений мочеиспускания при ИМ методом Хи-квадрат Пирсона она возрастала при: ПЭКС в анамнезе, злоупотреблении алкоголем, начале ИБС с нарушений сердечного ритма и проводимости, курении, в том числе в прошлом, при его длительности более 20 лет, операциях шунтирования КА в анамнезе, наличии хронических очагов инфекции внутренних органов, патологии обмена веществ (МКБ и/или ЖКБ), ХБП, ФП и ТП в анамнезе, индексе массы тела (ИМТ) 25,1 кг/м<sup>2</sup> и более и частых простудных инфекциях (табл. 6).

Таким образом, в настоящем исследовании получены выраженные взаимосвязи между особенностями клинического течения ИМ и риском развития задержки мочи. Они касались атипичного, более тяжелого с множественными осложнениями течения заболевания с выраженными признаками острой и хронической СН, тяжестью состояния пациентов и снижением качества их жизни в этот период. Не исключено, что связь увеличения частоты наблюдения острой задержки мочи с более тяжелым течением заболевания объясняется использованием более высоких доз наркотических анальгетиков, среди побочных эффектов которых имеется спазм сфинктера мочевого пузыря, что ухудшает симптомы и провоцирует появление ранее скрытой патологии нижних мочевых путей. В пользу этого факта свидетельствует большая частота разрывов миокарда в исследуемой группе. Несмотря на ограниченность настоящего исследования небольшим объемом выборки пациентов и их возрастом, среди особенностей осложнений обратили на себя внимание сильные взаимосвязи с нарушениями сердечного

**Таблица 5.** Влияние особенностей клинического течения ИМ на риск развития нарушений мочеиспускания у обследованных

Фактор	Уровень риска			p
	абсолютный риск, %	относительный риск (95 % ДИ)	изменение риска, % (95 % ДИ)	
Асистолия	42,1	18,0 (8,6; 37,7)	39,8 (17,5; 62,0)	<0,0001
Гидроторакс	41,7	15,9 (7,0; 35,1)	39,0 (11,1; 67,0)	<0,0001
Общее состояние, • крайне тяжелое	30,0	12,0 (5,3; 27,4)	27,5 (7,4; 47,6)	<0,0001
• тяжелое	100	36,5 (21,8; 61,2)	97,3 (95,8; 98,7)	<0,0001
Полная АВ-блокада	28,6	10,7 (4,6; 24,5)	25,9 (6,5; 45,3)	<0,0001
Кардиогенный шок	20,4	10,5 (4,8; 23,0)	18,5 (7,1; 29,8)	<0,0001
Пневмония	19,4	8,2 (3,6; 18,7)	17,1 (4,1; 30,0)	<0,0001
Острая СН по Т. Killip, IV класс тяжести	19,4	8,1 (3,5; 18,6)	17,0 (4,1; 30,0)	<0,0001
Рецидив ИМ	17,2	6,5 (2,6; 16,3)	14,6 (0,8; 28,4)	<0,0001
Психические нарушения	14,3	5,9 (2,5; 13,7)	11,9 (2,0; 21,7)	<0,0001
Отек легких	14,1	7,0 (3,1; 15,6)	12,06 (3,9; 20,2)	<0,0001
ФП и ТП	14,0	5,3 (2,3; 12,4)	11,4 (1,7; 21,1)	<0,0001
Брадикардия	12,4	6,0 (2,7; 13,3)	10,3 (3,3; 17,2)	<0,0001
Аритмия	10,2	8,5 (3,4; 21,4)	9,0 (4,2; 13,8)	<0,0001
Увеличение печени	10,2	5,5 (2,4; 12,4)	8,3 (2,8; 13,9)	<0,0001
ИСПСН, ≥68	8,9	19,1 (4,5; 81,0)	8,4 (4,7; 12,2)	<0,0001
Множественные (два и более) осложнения ИМ	7,2	–	7,2	<0,0001
Одышка	6,7	12,2 (2,9; 51,7)	6,2 (3,2; 9,1)	<0,0001
Хрипы в легких	6,9	8,9 (2,7; 29,8)	6,2 (3,0; 9,3)	<0,0001
Разрыв миокарда	28,6	9,4 (2,7; 32,8)	25,5 (–8,0; 59,0)	0,0002
Полная окклюзия КА	30,4	–	30,4	0,0007
Акроцианоз	4,9	–	4,9	0,001
Фибрилляция желудочков	13,8	4,5 (1,6; 12,5)	10,7 (–1,9; 23,4)	0,002
Периферические отеки	9,5	3,7 (1,6; 8,8)	6,9 (0,1; 13,7)	0,002
Синусовая тахикардия	7,8	2,9 (1,3; 6,7)	5,1 (–0,3; 10,5)	0,01
ГЛЖ	4,9	5,2 (1,2; 21,9)	4,0 (1,5; 6,4)	0,01
Неангинозные варианты ИМ	9,5	3,0 (1,2; 7,3)	6,3 (–1,1; 13,7)	0,02
ГПЖ	14,3	4,3 (1,1; 16,7)	11,0 (–7,4; 29,4)	0,03
Тромбоэмболии	10,3	3,5 (1,1; 11,0)	7,4 (–3,8; 18,5)	0,03
Реваскуляризация не проводилась	4,0	–	4,0	0,03

**Таблица 6.** Влияние факторов кардиоваскулярного риска на вероятность развития нарушений мочеиспускания у обследованных

Фактор	Уровень риска			p
	абсолютный риск, %	относительный риск (95 % ДИ)	изменение риска, % (95 % ДИ)	
ПЭКС в анамнезе	40,0	13,1 (4,1; 41,8)	37,0 (–6,0; 79,9)	<0,0001
Осложнения со стороны ЖКТ	31,3	11,9 (5,0; 28,3)	28,6 (5,9; 51,4)	<0,0001
Злоупотребление алкоголем	8,0	4,9 (2,1; 11,5)	6,4 (2,2; 10,5)	<0,0001
Операции шунтирования КА в анамнезе	11,5	4,6 (2,0; 10,9)	9,0 (0,9; 17,1)	0,0002
Очаги инфекций внутренних органов	6,3	5,0 (1,9; 13,3)	5,0 (1,9; 8,1)	0,0004
Болезни обмена веществ	8,1	3,5 (1,5; 7,9)	5,8 (0,5; 11,0)	0,002
ХБП	8,1	4,2 (1,6; 11,4)	6,2 (0,3; 12,1)	0,002
ФП и ТП в анамнезе	9,2	3,5 (1,4; 8,5)	6,6 (–0,6; 13,7)	0,005
ИМТ $\geq 25,1$ кг/м <sup>2</sup>	3,3	–	3,3	0,01
ХНМК	5,0	3,1 (1,2; 8,4)	3,4 (0,7; 6,0)	0,02
ГПЖ	14,3	4,3 (1,1; 16,7)	11,0 (–7,4; 29,4)	0,03
Частые простудные заболевания	6,9	2,5 (1,0; 6,2)	4,1 (–1,4; 9,6)	0,04

ритма и проводимости по типу брадиаритмии (асистолия, полная АВ-блокада, синусовая брадикардия), в том числе требовавших проведения электрокардиостимуляции. Необходимо также отметить повышение риска развития острой задержки мочи при отсутствии реваскуляризации за время наблюдения.

При поиске ранних маркеров риска развития острой задержки мочи в период ИМ среди основных и дополнительных факторов риска кардиоваскулярной патологии отмечена высокая значимость МКБ и ХБП в анамнезе. Для таких пациентов характерными оказались также циркуляторные нарушения с расстройствами ментальных функций, нарушения сердечного ритма и проводимости в дебюте ИБС. Выявлена связь с нарушениями минерального обмена (МКБ, ЖКБ) и хроническими очагами инфекции внутренних органов на фоне высокой распространенности вредных привычек (курения и злоупотребления алкоголем). Влияние операций шунтирования КА и ПЭКС в анамнезе у обследованных объясняется перенесенными этими пациентами ранее серьезными вмешательствами с пребыванием в палатах интенсивной терапии и катетеризацией мочевого пузыря.

Полученные результаты вполне согласуются с известными гипотезами о важной роли ожирения, нарушений обмена веществ (в том числе МКБ) и нарушений вегетативной регуляции у пациентов урологического профиля для развития кардиоваскулярных осложнений, опубликованными другими исследователями [10, 16, 26]. Предполагается, что СНМП широко распространены у мужчин молодого и среднего возраста с метаболическим синдромом [3, 6, 7]. А основную долю среди их причин в этой группе занимает ДГПЖ [4, 6, 7]. Однако в целом признается, что в молодом возрасте регистрируется большая распространенность СНМП ирритативного типа, чем в старших возрастных группах [4, 6, 7]. Выявлены связи СНМП

с нарушениями метаболизма углеводов, гипoadрогемией и ИМ. Некоторые исследователи относят их к полноценным дополнительным факторам кардиоваскулярного риска [3, 6, 7]. Большая часть описанных случаев, однако, относится к ИМ 2-го типа [5, 7, 27]. В настоящей работе не получено ожидаемого значимого влияния нарушений углеводного обмена для риска развития острой задержки мочи при ИМ, что объясняется ограничениями исследования по числу обследованных, их возрасту, полу и типу ИМ [5, 27]. По некоторым данным, факторы риска, связанные с сердечными заболеваниями, повышают риск развития ДГПЖ, что ведет к СНМП и дальнейшей задержке мочи [2, 26]. К ним относятся: ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, АГ. Потребление алкоголя связано со снижением вероятности развития ДГПЖ, но не СНМП [2, 7, 26]. Считается, что эта ассоциация связана с сердечно-сосудистыми эффектами алкоголя и модуляцией метаболизма стероидных гормонов [2, 7, 10]. Простата синтезирует и хранит большое количество холестерина, и ткани предстательной железы могут быть особенно чувствительны к изменениям его метаболизма [2, 7, 10]. Гиперхолестеринемия, основной фактор риска ССЗ, также является фактором риска ДГПЖ [2, 7, 10]. Экспериментальные и клинические данные показывают, что препараты, ингибирующие всасывание холестерина из кишечника, могут уменьшать размер предстательной железы и улучшать СНМП [2, 7, 10]. Между симптомами ДГПЖ и АГ существует значительная, независимая от возраста связь [2, 7, 10]. Одним из факторов развития СНМП признается андрогенный дефицит [10, 11]. Он увеличивает риск развития ССЗ, ожирения, дислипидемии и сахарного диабета 2-го типа [10, 11]. Дефицит андрогенов у молодых мужчин из-за органического заболевания гипоталамуса, гипофиза или яичек лечится заместительной терапией тестостероном (ЗТТ) в течение десятилетий. Наблюдения за этими пациентами

вызвали расхождение во мнениях среди ученых, поскольку некоторые из них полагают, что ЗТТ также увеличивает риск ССЗ. Рассмотренные исследования не смогли однозначно подтвердить положительные или отрицательные сердечно-сосудистые эффекты ЗТТ [10, 11, 28]. Существуют данные, показывающие, что пациенты с СНМП имеют повышенный риск эндотрахеальной интубации, кардиогенного шока, внезапной смерти и хронической СН после ИМ [4]. В ряде исследований указана прямая взаимосвязь внезапной ночной смерти от ИМ пациентов и СНМП [8].

В настоящее время для совершенствования профилактики кардиоваскулярных событий у мужчин молодого и среднего возраста большое число исследований, многие из них посвящены оценке эффективности ЗТТ [10, 11]. Однако большинством авторов признается, что сведения по ее безопасности на данный момент еще недостаточны [10, 11, 28]. Другим направлением профилактики считают раннее выявление и адекватное своевременное лечение СНМП, в том числе консервативно с использованием препаратов, безопасных в отношении кардиоваскулярного риска [29, 30]. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют предположить, что раннее выявление и адекватное лечение СНМП у мужчин молодого возраста с метаболическим синдромом будут способствовать снижению риска развития кардиоваскулярных осложнений за счет нормализации сна, улучшения качества жизни и снижения интенсивности патологической вегетативной афферентации [6, 7, 9]. Своевременное купирование этих расстройств у пациентов с развившимся ИМ позволит уменьшить частоту осложнений ИМ, сроки госпитализации и прогноз пациента [2, 4, 5]. Для предотвращения нефролитиаза, а также сопутствующих ему осложнений, в том числе кардиоваскулярных, признаются значимыми мероприятиями по снижению массы тела у пациентов [21, 26].

## ВЫВОДЫ

Структура основных предикторов риска развития острой задержки мочи характеризуется наличием

в анамнезе АКШ, ПЭКС, ХНМК, частых простудных заболеваний, злоупотребления алкоголем, ХБП, очагов инфекций внутренних органов, МКБ и ЖКБ. Острую задержку мочи наблюдали при более тяжелом течении заболевания. Эти пациенты характеризуются атипичными симптомами заболевания, тяжелым и крайне тяжелым состоянием в первые часы ИМ, выраженными признаками СН, наличием множественных, угрожающих жизни осложнений ИМ (кардиогенный шок, отек легких, разрыв миокарда, психические нарушения, пневмония и осложнения со стороны ЖКТ, аритмии). Среди последних преобладают брадиаритмии, ФП и ТП. Наиболее значимыми факторами риска развития острой задержки мочи при ИМ оказались наличие асистолии (42,1 %), гидроторакса (41,7 %), ПЭКС в анамнезе (40,0 %), тяжелого общего состояния пациента в первые часы ИМ (100 %) и осложнения со стороны ЖКТ (31,5 %). Их целесообразно использовать при прогностическом моделировании этого осложнения. Сочетание этих факторов поможет сформировать среди пациентов с ИМ группу риска развития острой задержки мочи для наблюдения и своевременного оказания полноценной необходимой помощи.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол от 23.11.2021 г. № 256).

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зыков М.В., Кашгалап В.В., Полтаранина В.А., и др. Прогностическая значимость коморбидности у пациентов с инфарктом миокарда и разными стратегиями лечения // Медицинский алфавит. 2019. Т. 2, № 30(405). С. 33–36. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-33-36
2. Johans C.E., Bajic P., Kirshenbaum E., et al. Metabolic Syndrome Increases Risk of Postoperative Myocardial Infarction Following Percutaneous Nephrolithotomy // J. Endourol. 2018. Vol. 32, No. 11. P. 1039–1043. PMID: 30129773. DOI: 10.1089/end.2018.0519.
3. Lai C.H., Huang L.C., Holby S.N., et al. Kidney Stone History and Adverse Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention // Urology. 2020. Vol. 136. P. 75–81. DOI: 10.1016/j.urology.2019.10.009
4. Lin S.K., Liu J.M., Chang Y.H., et al. Increased risk of endotracheal intubation and heart failure following acute myocardial infarction in patients with urolithiasis: a nationwide population-based study // Ther. Clin. Risk Manag. 2017. Vol. 13. P. 245–253. DOI: 10.2147/TCRM.S123702
5. Sandoval Y., Smith S.W., Sexter A., et al. Incidence and Prognostic Impact of Infection in Patients with Type 1 and 2 Myocardial Infarction // Clin. Chem. 2020. Vol. 66, No. 9. P. 1240–1241. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa138
6. Протошак В.В., Паронников М.В., Игловиков Н.Ю., и др. Распространенность симптомов нижних мочевых путей андрогенного дефицита и эректильной дисфункции у военнослужащих молодого возраста // Военно-медицинский журнал. 2019. Т. 340, № 11. С. 42–47.

7. Корнеев И.А., Алексеева Т.А., Потапова М.К., и др. Расстройства мочеиспускания у мужчин молодого возраста: анализ распространенности, структуры и связей с факторами риска развития метаболического синдрома // Урология. 2019. № 1. С. 47–51. DOI: 10.18565/urology.2019.1.47-51
8. Kim S.Y., Bang W., Kim M.S., et al. Nocturia is Associated with Slipping and Falling // PLoS One. 2017. Vol. 12, No. 1. P. e 0169690. DOI: 10.1371/journal.pone.0169690
9. Srettabunjong S. Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome: Epidemiological and Morphological Characteristics in Thai Autopsy Cases // J. Forensic. Sci. 2019. Vol. 64, No. 3. P. 773–777. DOI: 10.1111/1556-4029.13924
10. Kloner R.A., Carson C. 3<sup>rd</sup>, Dobs A., et al. Testosterone and Cardiovascular Disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2016. Vol. 67, No. 5. P. 545–557. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.005
11. Gagliano-Jucá T., Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk // Nat. Rev. Cardiol. 2019. Vol. 16, No. 9. P. 555–574. DOI: 10.1038/s41569-019-0211-4
12. -Jiang D.D., Gillis K.A., Chen Y., Hedges J.C., Chakiryan N.H. Perioperative stroke and myocardial infarction in urologic surgery // Can. J. Urol. 2021. Vol. 28, No. 3. P. 10678–10684.
13. Крюков Е.В., Шахнович П.Г., Тагирова Г.К., и др. Поиск современных лабораторно-диагностических предикторов эффективности чрескожного коронарного вмешательства у больных с ишемической болезнью сердца // Кардиологический вестник. 2020. № 5. С. 55–56.
14. Новиков В.А., Гуляев Н.И., Гречаник П.М., Сотников А.В. Динамика клинических проявлений признаков сердечной недостаточности у больных молодого и среднего возраста в отдаленный период инфаркта миокарда // Военно-медицинский журнал. 2009. Т. 330, № 5. С. 68–69.
15. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // Eur. Heart J. 2019. Vol. 40, No. 3. P. 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
16. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации // Терапия. 2015. Т. 1, № 1. С. 63–96.
17. Гордиенко А.В., Сотников А.В., Носович Д.В., и др. Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и профессиональной активности у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда // Медицина: теория и практика. 2017. Т. 2, № 4. С. 19–26.
18. Гордиенко А.В., Лукичев Б.Г., Сотников А.В., и др. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда и нарушением функции почек в разные сезоны года // Нефрология. 2018. Т. 22, № 6. С. 64–69. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-64-69
19. Гордиенко А.В., Лукичев Б.Г., Сотников А.В., и др. Сезонные изменения клубочковой фильтрации у мужчин моложе 60 лет в остром и подостром периодах инфаркта миокарда // Нефрология. 2021. Т. 25, № 1. С. 70–75.
20. Гордиенко А.В., Сотников А.В., Носович Д.В. Сезонная вариабельность состояния липидного обмена у мужчин моложе 60 лет, жителей Санкт-Петербурга, в начальные периоды инфаркта миокарда // Атеросклероз и дислипидемии. 2019. № 3(36). С. 12–18. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0002
21. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 6. С. 7–122.
22. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогада С.В., и др. Меморандум экспертов российского кардиологического общества по рекомендациям европейского общества кардиологов/европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 12. С. 131–142.
23. Сотников А.В., Епифанов С.Ю., Кудинова А.Н., и др. Особенности инфаркта миокарда с рецидивирующим течением и ранней постинфарктной стенокардией у мужчин моложе 60 лет // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2019. Т. 21, № 9. С. 29–36. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-9-29-36
24. Гордиенко А.В., Сотников А.В., Носович Д.В. Сезонные особенности инфаркта миокарда у мужчин молодого и среднего возраста // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, № 10. С. 65–70.
25. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 311–374. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
26. Carbone A., Al Salhi Y., Tasca A., et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review // Minerva Urol. Nefrol. 2018. Vol. 70, No. 4. P. 393–400. DOI: 10.23736/S0393-2249.18.03113-2
27. Khalid S.H., Liaqat I., Mallhi T.H., et al. Impact of diabetes mellitus on clinico-laboratory characteristics and in-hospital clinical outcomes among patients with myocardial infarction // J. Pak. Med. Assoc. 2020. Vol. 70, No. 12(B). P. 2376–2382. DOI: 10.47391/JPMA.370
28. Melhem A.J. Jr., Araújo A.C., Figueiredo F.N.S., Figueiredo D.L.A. Acute Myocardial Infarction in a Young Bodybuilder: A Case Report and Review of the Literature // Am. J. Case Rep. 2020. Vol. 21. P. e924796. DOI: 10.12659/AJCR.924796
29. Margulis A.V., Hallas J., Pottegård A., et al. Comparison of cardiovascular events among treatments for overactive bladder: a Danish nationwide cohort study // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018. Vol. 74, No. 2. P. 193–199. DOI: 10.1007/s00228-017-2359-3
30. Arana A., Margulis A.V., McQuay L.J., et al. Variation in Cardiovascular Risk Related to Individual Antimuscarinic Drugs Used to Treat Overactive Bladder: A UK Cohort Study // Pharmacotherapy. 2018. Vol. 38, No. 6. P. 628–637. DOI: 10.1002/phar.2121

## REFERENCES

1. Zykov MV, Kashtalap VV, Poltaranina VA, et al. Predictive importance of comorbidity in patients with myocardial infarction and different strategy of treatment. *Medical alphabet*. 2019;2(30(405)): 33–36. (In Russ.) DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-33-36
2. Johans CE, Bajic P, Kirshenbaum E, et al. Metabolic Syndrome Increases Risk of Postoperative Myocardial Infarction Following Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol*. 2018;32(11):1039–1043. PMID: 30129773. DOI: 10.1089/end.2018.0519.

3. Lai CH, Huang LC, Holby SN, et al. Kidney Stone History and Adverse Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *Urology*. 2020;136:75–81. DOI: 10.1016/j.urology.2019.10.009
4. Lin SK, Liu JM, Chang YH, et al. Increased risk of endotracheal intubation and heart failure following acute myocardial infarction in patients with urolithiasis: a nationwide population-based study. *The Clin Risk Manag*. 2017;13:245–253. DOI: 10.2147/TCRM.S123702
5. Sandoval Y, Smith SW, Sexter A, et al. Incidence and Prognostic Impact of Infection in Patients with Type 1 and 2 Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2020;66(9):1240–1241. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa138
6. Protoshchak VV, Paronnikov MV, Igllovikov NYu, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms, androgen deficiency and erectile dysfunction in young military personnel. *Military-medical journal*. 2019;340(11):42–47. (In Russ.)
7. Korneyev IA, Alekseyeva TA, Potapova MK, et al. Lower urinary tract symptoms in young adult men: analysis of prevalence, profile and relationship with metabolic syndrome' risk factors. *Urology*. 2019;(1):47–51. (In Russ.) DOI: 10.18565/urology.2019.1.47-51
8. Kim SY, Bang W, Kim MS, et al. Nocturia is Associated with Slipping and Falling. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169690. DOI: 10.1371/journal.pone.0169690
9. Srettabunjong S. Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome: Epidemiological and Morphological Characteristics in Thai Autopsy Cases. *J Forensic Sci*. 2019;64(3):773–777. DOI: 10.1111/1556-4029.13924
10. Kloner RA, Carson C 3<sup>rd</sup>, Dobs A, et al. Testosterone and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(5):545–557. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.005
11. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(9):555–574. DOI: 10.1038/s41569-019-0211-4
12. Jiang DD, Gillis KA, Chen Y, Hedges JC, Chakiryan NH. Perioperative stroke and myocardial infarction in urologic surgery. *Can J Urol*. 2021;28(3): 10678–10684.
13. Kryukov EV, Shakhnovich PG, Tagirova GK, et al. The search for modern laboratory diagnostic predictors of the effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2020;(S):55–56. (In Russ.)
14. Novikov VA, Gulyaev NI, Grechanik PM, Sotnikov AV. Dynamics of clinical manifestation of signs of heart failure in patient in young and middle age during a long period of myocardial infarction. *Military-Medical Journal*. 2009;330(5):68–69. (In Russ.)
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
16. Moiseyev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Terapiya*. 2015;1(1):63–96. (In Russ.)
17. Gordienko AV, Sotnikov AV, Nosovich DV, et al. Interrelation of risk factors of cardiovascular diseases and professional activity in men under 60 years old with myocardial infarction. *Medicine: theory and practice*. 2017;2(4):19–26. (In Russ.)
18. Gordienko AV, Lukichev BG, Sotnikov AV, et al. Cardiovascular risk factors in men under 60 years old with myocardial infarction and renal dysfunction in different seasons of a year. *Nefrologiya*. 2018;22(6):64–69. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-64-69
19. Gordienko AV, Lukichev BG, Sotnikov AV, et al. Glomerular filtration rate seasonal variations in men under 60 years old within acute and subacute period of myocardial infarction. *Nephrology (Saint Petersburg)*. 2021;25(1):70–75. (In Russ.) DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-70-75
20. Gordienko AV, Sotnikov AV, Nosovich DV. Lipid metabolism seasonal variability in men under 60 years old (living in Saint-Petersburg, Russia) within initial period of myocardial infarction. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2019; (3(36)):12–18. (In Russ.) DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0002
21. Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal Cardiology*. 2018;23(6):7–122. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
22. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Russian society of cardiology position paper on 2018 guidelines of the European society of cardiology/European society of arterial hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal Cardiology*. 2018;23(12):131–142. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142
23. Sotnikov AV, Epifanov SYu, Kudinova AN, et al. Clinical features of myocardial infarction with reinfarction and early post-infarction angina among men younger than 60 years. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. 2019;21(9):29–36. (In Russ.) DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-9-29-36
24. Gordienko AV, Sotnikov AV, Nosovich DV. Seasonal features of myocardial infarction in men of young and middle age. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millenium"*. 2017;19(10): 65–70. (In Russ.)
25. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–374. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
26. Carbone A, Al Salhi Y, Tasca A, et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol*. 2018;70(4): 393–400. DOI: 10.23736/S0393-2249.18.03113-2
27. Khalid SH, Liaqat I, Mallhi TH, et al. Impact of diabetes mellitus on clinico-laboratory characteristics and in-hospital clinical outcomes among patients with myocardial infarction. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(12(B)):2376–2382. DOI: 10.47391/JPMA.370
28. Melhem AJ Jr, Araújo AC, Figueiredo FNS, Figueiredo DLA. Acute Myocardial Infarction in a Young Bodybuilder: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep*. 2020;21:e924796. DOI: 10.12659/AJCR.924796
29. Margulis AV, Hallas J, Pottegård A, et al. Comparison of cardiovascular events among treatments for overactive bladder: a Danish nationwide cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(2):193–199. DOI: 10.1007/s00228-017-2359-3
30. Arana A, Margulis AV, McQuay LJ, et al. Variation in Cardiovascular Risk Related to Individual Antimuscarinic Drugs Used to Treat Overactive Bladder: A UK Cohort Study. *Pharmacotherapy*. 2018;38(6):628–637. DOI: 10.1002/phar.2121

## ОБ АВТОРАХ

**\*Альфараби Серикович Измуханов**, курсант 6-го курса 5-го факультета; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; Author ID: 1059265; eLibrary SPIN: 4663-7360; e-mail: aizmuhanov@gmail.com

**Владимир Александрович Рейза**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии; Author ID: 1113454; eLibrary SPIN: 2232-0125; e-mail: vreyza@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Al'farabi S. Izmukhanov**, cadet of the 6<sup>th</sup> year of the 5<sup>th</sup> faculty; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; Author ID: 1059265; eLibrary SPIN: 4663-7360; e-mail: aizmuhanov@gmail.com

**Vladimir A. Rejza**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor of the Hospital Therapy Department; Author ID: 1113454; eLibrary SPIN: 2232-0125; e-mail: vreyza@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104689>

Научная статья

# Остановка продолжающегося внутрибрюшного кровотечения перспективными местными биосовместимыми гемостатическими средствами

А.Я. Ковалевский, А.М. Носов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** В данном исследовании впервые произведена экспериментальная оценка эффективности образцов нового местного биосовместимого гемостатического средства в форме геля на основе хитозана при продолжающемся внутрибрюшном кровотечении.

**Цель** — оценить эффективность перспективных местных биосовместимых гемостатических средств при продолжающемся внутрибрюшном кровотечении в эксперименте с использованием биообъектов.

**Материалы и методы.** В ходе исследования разработана экспериментальная модель на биообъектах (кроликах) для оценки эффективности гемостатических средств в виде геля при продолжающемся кровотечении из раны печени.

**Результаты.** В ходе эксперимента установлена высокая эффективность отдельных новых образцов местных биосовместимых гемостатических средств, которые позволили избежать летальности в сравнении с группой контроля, где летальность составила 100 %.

**Заключение.** Разработанная экспериментальная модель, включающая нанесение ранения печени с последующим развитием интенсивного внутрибрюшного кровотечения, полностью оправдала себя. Использование местных биосовместимых гемостатических средств в виде геля является перспективным способом достижения гемостаза на ранних этапах медицинской эвакуации при ранениях органов живота, что в свою очередь потенциально способно значительно снизить количество смертей, причиной которых является продолжающееся внутрибрюшное кровотечение. Полученные данные, свидетельствующие о высокой эффективности отдельных образцов, позволяют считать продолжения исследования в данном направлении целесообразным. Для дальнейшей оценки эффективности и безопасности местных биосовместимых гемостатических средств требуется проведение дополнительных исследований на средних и крупных биообъектах со всеми представленными образцами для определения их влияния на организм, биологической совместимости, а так же местного раздражающего действия.

**Ключевые слова:** внутреннее кровотечение; гемоперитонеум; гемостатическое средство; Damage control; кровотечение; остановка кровотечения; повреждение печени; ранение живота.

## Как цитировать:

Ковалевский А.Я., Носов А.М. Остановка продолжающегося внутрибрюшного кровотечения перспективными местными биосовместимыми гемостатическими средствами // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 187–194. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104689>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104689>

Research Article

# Stopping intra-abdominal bleeding with promising local biocompatible hemostatic agents

Arkadiy Ya. Kovalevskiy, Artyom M. Nosov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** In this study, for the first time, an experimental evaluation of the effectiveness of samples of a new local biocompatible hemostatic agent in the form of a gel based on chitosan was carried out with ongoing intra-abdominal bleeding.

**AIM:** to evaluate the effectiveness of promising local biocompatible hemostatic agents for ongoing intra-abdominal bleeding in an experiment using biological objects.

**MATERIALS AND METHODS:** When performing this work, an experimental model was developed on biological objects (rabbits) to evaluate the effectiveness of hemostatic agents in the form of a gel with continued bleeding from a liver wound.

**RESULTS:** During the experiment, the high efficiency of new LBHA samples was established, which allowed to avoid mortality in comparison with the control group, where the mortality rate was 100%.

**CONCLUSION:** The developed experimental model, which includes injury to the liver with the subsequent development of intense intra-abdominal bleeding, has fully justified itself. The use of local biocompatible hemostatic agents in the form of a gel is a promising way to achieve hemostasis in the early stages of medical evacuation for abdominal injuries, which in turn has the potential to significantly reduce the number of deaths caused by ongoing intra-abdominal bleeding. The data obtained, indicating the high efficiency of individual samples, make it possible to consider the continuation of research in this direction appropriate. Further evaluation of the efficacy and safety of local biocompatible hemostatic agents requires additional studies on medium and large biological objects with all the samples presented to determine their effect on the body, biocompatibility, as well as local irritant action.

**Keywords:** abdominal injury; bleeding; Damage control; hemoperitoneum; hemostatic agent; internal bleeding; liver damage; stopping bleeding.

**To cite this article:**

Kovalevskiy AY, Nosov AM. Stopping intra-abdominal bleeding with promising local biocompatible hemostatic agents. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):187–194. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104689>

Received: 11.03.2022

Accepted: 22.04.2022

Published: 30.06.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Опыт последних военных конфликтов, показывает, что система оказания медицинской помощи раненым на догоспитальном этапе далеко не совершенна. Этот факт подтверждается высокой летальностью среди раненых, у которых ранения не носили однозначно летальный характер. За период контртеррористической операции на Северном Кавказе (1994–1996) погибшие военнослужащие в 78,1 % случаев умерли вследствие неостановленного кровотечения, более половины этих кровотечений были внутренними [1]. В настоящее время при оказании помощи на поле боя или на пути в госпиталь для остановки кровотечения применяется большое количество различных по своей сути методик, однако ни одна из них не может считаться наиболее эффективной и безопасной в отношении помощи раненым с продолжающимся внутренним кровотечением. Разработка и введение в практику нового, эффективного, простого в использовании средства внутреннего гемостаза потенциально позволит успешно останавливать или снижать интенсивность неконтролируемого кровотечения в брюшной полости и повысит вероятность выживания раненого.

*Цель исследования* — оценить эффективность перспективных местных биосовместимых гемостатических средств (МБГС) при продолжающемся внутрибрюшном кровотечении в эксперименте.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исследуемого материала выступало местное биоразлагаемое гемостатическое средство, которое представляет собой однородную, бледно-желтую непрозрачную гелеобразную субстанцию без запаха на основе хитозана. Перед проведением эксперимента необходимое количество геля помещалось в стерильный шприц объемом 5 мл (рис. 1).

В эксперименте использовались образцы МБГС, представленные производителем ООО «Новопласт-М» (г. Санкт-Петербург), точная концентрация хитозана

не сообщалась, все образцы были зашифрованы: 0102, 0103, 0401 и 0402.

Экспериментальное исследование проведено на кроликах-самцах породы советская шиншилла, всего в исследовании использовали 25 животных. Их выбор был обусловлен близкой в сравнении с человеком реакцией на кровотечение из раны паренхиматозного органа, схожей системой гемостаза, аналогичными по строению и структуре сосудами, сердцем и печенью, доступностью и простотой содержания. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (выписка из протокола № 256 от 23 ноября 2021 г.).

Экспериментальное исследование состояло из двух этапов. На первом этапе были выполнены разработка и апробация экспериментальной модели продолжающегося внутрибрюшного кровотечения из раны печени.

На втором этапе было проведено экспериментальное испытание образцов МБГС и выполнен анализ полученных результатов. Животные были разделены на 5 групп (табл. 1).

Моделирование продолжающегося внутрибрюшного кровотечения состояло из нескольких этапов. После премедикации препаратом «Золетил 100» (Вирбак, Франция) в дозировке 5 мг/кг экспериментальное животное фиксировали на операционном столе в положении лежа на спине. Дополнительно к общей анестезии выполняли местную инфильтрационную анестезию 0,25 % раствором новокаина в место оперативного доступа. Следующим этапом выполняли лапаротомию. Выводили среднюю долю печени в просвет лапаротомной раны (рис. 2).

Далее при помощи специального пластикового трафарета, используя скальпель, наносили стандартизованную рану печени размерами 2 × 2 см глубиной 4 мм (рис. 3).

Глубина раны достигалась за счет надавливания на края трафарета, и последующего иссечения скальпелем выступающей в просвет трафарета паренхимы печени. После чего производилась визуальная оценка

**Таблица 1.** Распределение животных на экспериментальные группы в зависимости от используемого образца МБГС

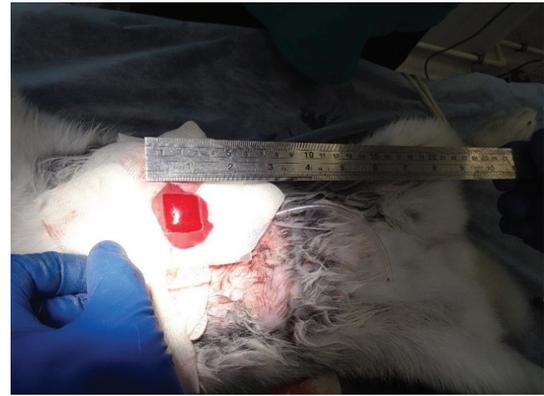
№ п/п	№ группы	Название группы	Количество животных (n = 25)	Исследуемый препарат
1	1	Отработка модели эксперимента	5	нет
2	2	МБГС 0102	5	0102
3	3	МБГС 0401	5	0401
4	4	МБГС 0402	5	0402
5	5	МБГС 0103	5	0103



**Рис. 1.** Гель МБГС в шприце 10 мл



**Рис. 2.** Средняя доля печени выведена в просвет лапаротомной раны



**Рис. 3.** Подготовка к нанесению ранения печени

**Таблица 2.** Международная шкала оценки интенсивности кровотечения VIBeScale, адаптированная для кроликов

Баллы	Визуальная характеристика	Тип кровотечения	Интенсивность кровотечения (мл/мин)
0	Нет кровотечения	Нет кровотечения	0
1	Просачивание крови из раны	Капиллярное кровотечение	>1,0–3,0
2	Течение крови из раны небольшим постоянным потоком	Кровотечение из венул или артериол	>3,0–5,0
3	Струйное кровотечение из места ранения	Кровотечение из периферических вен или артерий	>5,0

интенсивности кровотечения по шкале VIBeScale (табл. 2), далее поврежденную печень погружали в брюшную полость, лапаротомную рану ушивали.

В экспериментальных группах спустя 2 мин наблюдения, через отдельный прокол в брюшной стенке на 5 мм ниже лапаротомной раны, по полимерной трубке вводили испытываемый образец МБГС в количестве 10 мл. Введение МБГС осуществлялось в проекции раны печени. На нижнюю часть живота животного накладывалась циркулярная повязка из эластичного бинта с целью уменьшить объем брюшной полости. Затем животное оставалось под наблюдением в течение 120 мин.

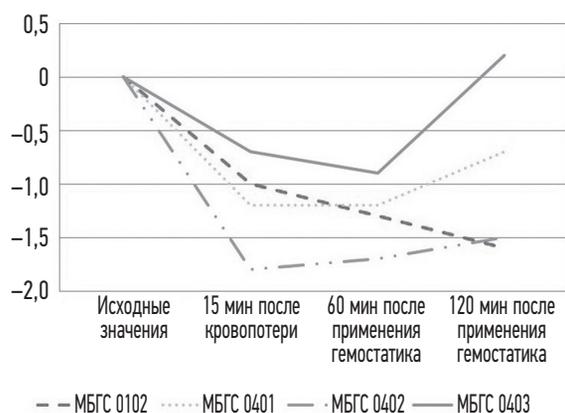
Анализу и обработке были подвергнуты следующие полученные в ходе эксперимента данные: интенсивность кровотечения в момент его инициации и после применения МБГС, выживаемость животных в экспериментальных группах. Лабораторные показатели венозной крови — количество эритроцитов и уровень гемоглобина, оценивались до нанесения ранения печени, через 15, 60 и 120 мин после начала кровопотери, а также проводилось секционное исследование, которое включало осмотр брюшной полости, обращали внимание на распределение МБГС в полости живота, состояние раны печени, наличие свертков крови.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

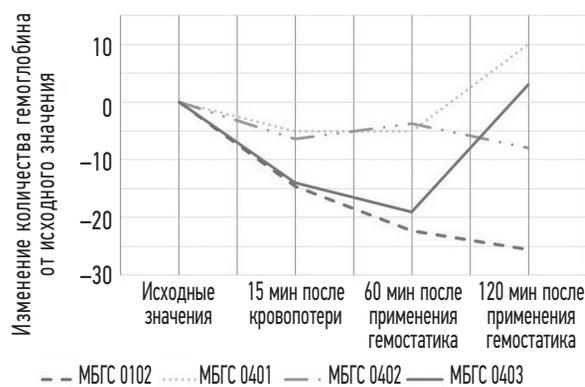
Исследования по оценке структуры причин летальных исходов среди раненых на поле боя, а также определение группы «потенциально спасаемых», показывают,

что внутреннее кровотечение являлось одной из ведущих причин смерти. Так, в ходе войны в Афганистане (1979–1989), а также во время первой и второй контртеррористических операций на территории Северного Кавказа (1994–1996; 1999–2000) и войны в Ираке (2001–2011), кровотечение стало непосредственной причиной смерти в 80,0 %, а внутреннее кровотечение составило около 60,0 % от общего числа кровотечений [2]. При ранениях в области туловища кровь в 15,0 % случаев изливается в брюшную полость [1]. На сегодняшний день нет однозначно эффективного и безопасного для жизни раненого метода достижения внутрисосудистого гемостаза при ранении органов живота. Применение системных гемостатических препаратов малоэффективно, выполнение реанимационной эндоваскулярной баллонной окклюзии и применение абдоминального аортального турникета имеют множество побочных эффектов с возможностью развития летального исхода. Основным способом остановки кровотечения остаются скорейшая эвакуация и выполнение оперативного вмешательства [3]. Данный факт указал на необходимость поиска высокоэффективного способа остановки внутрибрюшного кровотечения у раненых с повреждением живота посредством использования местного гемостатического средства на передовых этапах оказания медицинской помощи. Предполагается, что данное средство можно поместить в брюшную полость и остановить или снизить интенсивность кровотечения из поврежденных органов живота.

В ходе эксперимента животные контрольной группы, которые после нанесения ранения печени не получили МБГС,



**Рис. 4.** Динамика изменения количества эритроцитов в венозной крови относительно фоновых показателей в зависимости от экспериментального воздействия



**Рис. 5.** Динамика изменения уровня гемоглобина в венозной крови животных относительно фоновых показателей в зависимости от экспериментального воздействия

**Таблица 3.** Изменение интенсивности кровотечения спустя 120 мин наблюдения в зависимости от используемого образца МБГС

№ группы	Название группы	Количество животных (n = 25)	Исследуемый препарат	Интенсивность кровотечения по шкале VibeScale (количество животных)			
				0	1	2	3
1	Отработка модели эксперимента	5	нет	–	–	–	5
2	МБГС 0102	5	0102	–	3	2	–
3	МБГС 0401	5	0401	2	3	–	–
4	МБГС 0402	5	0402	5	–	–	–
5	МБГС 0103	5	0103	5	–	–	–

погибли, напротив, в экспериментальных группах, которым был введен гемостатик, все животные выжили. При рассмотрении данных лабораторного анализа крови животных опытных групп отмечается тенденция к менее резкому снижению количества гемоглобина и эритроцитов. В конечном итоге спустя 120 мин наблюдения числовые показатели анализа крови животных значительно отличались в зависимости от испытываемого образца МБГС. Во всех исследуемых группах спустя 15 мин после начала кровопотери наблюдалось снижение количества эритроцитов в среднем на  $1,0\text{--}1,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобина — на  $5,0\text{--}14,6$  г/л. Однако с течением времени стала все отчетливее проявляться разница показателей в различных группах (рис. 4, 5).

Так, уровень эритроцитов и гемоглобина у животных группы МБГС 0102 стабильно снижался на всем протяжении наблюдения, что говорит о несостоятельности гемостаза, инициированного этим образцом. Напротив, в группах 0103, 0401 и 0402 тенденция к стойкому падению количества эритроцитов и уровня гемоглобина спустя время во всех случаях сменялась относительным повышением этих лабораторных показателей, что свидетельствует об успешном гемостазе и компенсации кровопотери. Анализ лабораторных показателей различных групп животных показал, что биологические объекты, которым

был введен гель МБГС, не только выжили, но и демонстрировали более стабильное состояние.

Кроме показателей анализа крови это выражалось в изменении интенсивности кровотечения из раны печени (табл. 3).

В ходе выполнения релапаротомии установлено, что интенсивность кровотечения у животных контрольной группы осталась на прежнем уровне, а незначительное ее снижение было обусловлено снижением показателей гемодинамики животных. Релапаротомия у животных групп сравнения подтвердила эффективность введения образцов МБГС. К концу периода наблюдения все животные экспериментальных групп выжили, однако показывали разные характеристики гемостаза. Так, в группе № 2 полный гемостаз не был достигнут ни в одном случае, у 2 животных наблюдалось кровотечение 2-й степени, у трех — 1-й, кроме того, в 3 случаях из 5 в брюшной полости животных группы № 2 были обнаружены неизмененная кровь и ее свертки. Таким образом, за 120 мин наблюдения образец МБГС 0102 не способствовал наступлению окончательного гемостаза, однако снижал интенсивность кровотечения. Кроме того, масса препарата легко снималась с ранения печени, приводя к рецидиву кровотечения, также отмечалось сравнительно большое количество свободной крови и ее свертков в полости

живота, что также свидетельствует о низком гемостатическом потенциале. В группе № 3 сравнительный анализ удалось провести только 3 из 5 животных. В 2 случаях кровотечение было полностью остановлено, а в остальных интенсивность кровотечения была снижена до 1-й степени. Аналогично группе животных, получивших МБГС 0102, масса МБГС 0401 легко снималась с раневой поверхности печени шпателем, а в полости живота также отмечались массивные свертки крови, что опять же не позволяет называть гемостаз в этом случае достаточно эффективным. При релапаротомии у всех животных экспериментальной группы № 4 наблюдали устойчивый гемостаз. Во всех случаях произошло снижение интенсивности кровотечения вплоть до его полной остановки. Наблюдалась выраженная адгезия препарата МБГС 0402 к раневой поверхности печени, что также указывает на стойкость и эффективность гемостаза. С неповрежденных органов образец МБГС легко смывался физиологическим раствором или удалялся влажной салфеткой. В ходе осмотра брюшной полости обнаруживались небольшие свертки крови. В группе № 5 гемостаз оказался наиболее эффективным. При оценке 5 кроликов данной группы, как и в группе № 4, за 120 мин был достигнут устойчивый и эффективный гемостаз. Следует отметить, что в полости живота отсутствовали свободная кровь и тромботические массы, а удаление массы МБГС 0103 с раны печени с помощью медицинского шпателя оказывалось весьма затруднительным ввиду выраженной адгезии к раневой поверхности печени, что свидетельствует о наиболее эффективном гемостазе среди всех контрольных групп. Результаты лабораторных показателей и данные, полученные в ходе релапаротомии, свидетельствуют о сравнительно низкой эффективности гемостатического эффекта образцов МБГС 0102 и МБГС 0401, напротив, гемостатический эффект применения МБГС 0402 и МБГС 0103 можно оценить как высокий. В группах животных № 2 и 3 неудовлетворительный гемостаз утверждается также в гематологических показателях, которые значительно менее оптимистичны, чем таковые в случае животных групп № 4 и 5, где при релапаротомии отмечался значительно более эффективный гемостаз.

В настоящее время лишь скорейшая эвакуация на этапе оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи, где возможна остановка внутренних кровотечений, может существенно повысить шанс благоприятного исхода лечения раненого [4]. Этот тезис развивается в концепцию оказания помощи раненым «Хватай и беги» (scoop and run — англ.). Суть данного подхода довольно проста — как можно раньше начать доставку пострадавшего с места получения ранения в госпиталь, где квалифицированная хирургическая группа, используя всю необходимую для проведения сложной открытой операции медицинскую технику, инструментарий и прочие материальные ресурсы, сможет выполнить требуемую операцию.

Однако для эффективной реализации данной концепции время от момента ранения до начала работы хирургической бригады не должно выходить за рамки «золотого часа». Но реалии боевых действий, где время эвакуации значительно увеличивается из-за сложностей оперативно-тактической обстановки, начало необходимой операции часто оказывается далеко за допустимыми временными рамками. В организации эвакуации пострадавших в мирное время также есть проблемы, связанные с неорганизованностью вызова бригады скорой медицинской помощи, ее прибытия на место ранения и в место оказания помощи, что опять же значительно отдалает момент оказания хирургической помощи от времени получения ранения.

Потенциальным решением данной проблемы может стать остановка продолжающегося внутреннего кровотечения еще на догоспитальном этапе, для чего в настоящее время предложено несколько способов. Первый из них, перспективный, но технически сложный метод остановки кровотечения в полости живота и таза — реанимационная эндоваскулярная баллонная окклюзия аорты (РЭБОА) [5]. Он предлагает введение через центральный артериальный доступ по сосудам нижних конечностей раздуваемого в просвете аорты баллона, перекрывающего поступление крови дистальнее. Метод показывает высокую эффективность при остановке кровотечения, выигрывая дополнительное время для эвакуации пострадавшего, однако вызванная прекращением доступа крови ишемия органов живота накладывает свои временные рамки на эвакуацию, делая применение данного метода целесообразным при возможности эвакуировать пострадавшего в срок от 30 мин до 1 ч (в зависимости от уровня раздувания баллона). К недостатку данного метода следует отнести высокий уровень подготовки специалиста, что однозначно делает его применение невозможным в рамках само- и взаимопомощи.

Следующим методом, более простым в реализации, доступным для применения специалистами, имеющими минимальные навыки в оказании медицинской помощи, является наложение абдоминального турникета (ААЖТ — abdominal aortic and junctional tourniquet), осуществляющего прижатие аорты путем создания давления на поверхность живота. Исследование, проведенное в 2018 г. медицинским персоналом армии США, показало, что применение данного метода эквивалентно по эффективности методу РЭБОА при остановке кровотечения в полости малого таза и при переломах костей таза. Данный факт делает применение ААЖТ предпочтительным [6]. С другой стороны, метод не лишен недостатка РЭБОА, связанного с ишемией органов живота. Кроме этого, повреждение передней стенки живота делает невозможным осуществление данного пособия. Также не стоит забывать о частом наличии в полости живота инородных тел как следствие действия поражающих элементов травмирующего агента, а их смещение при оказании давления на живот может значительно усугубить состояние пострадавшего [7, 8].

Менее эффективным, но еще более доступным для осуществления методом является наложение давящей циркулярной повязки вокруг живота, что приводит к уменьшению объема брюшной полости, следовательно, к уменьшению количества крови, поступающей в полость живота. При выполнении данного метода возможно сдавление внутренних органов и, как следствие, снижение интенсивности кровотечения.

Перечисленные особенности приведенных методик не могут утвердить их как единственное средство внутрибрюшного гемостаза, однако выполнение одного из описанных методов лучше, чем полное бездействие.

Стоит также отметить разработку местных гемостатических средств на основе саморасширяющихся полимеров, например разрабатываемая в США пена «RescueFoam», механизм действия которой основан на данном эффекте. При введении в брюшную полость с источником кровотечения вещество расширяется и образует пену, которая спустя время застывает, образуя эластичный сгусток, который сдавливает внутренние органы. Полезный эффект заключается в компрессионном действии и герметизации раны. Внедрение подобных средств в практику остановки внутрибрюшного кровотечения на ранних этапах оказания помощи может повысить шансы на выживание таких пострадавших. Однако проведенные исследования показали ряд осложнений, которые могут возникать при использовании данного материала [9]. В исследованиях на крупных лабораторных животных наблюдали ишемические изменения, в том числе с появлением перфораций участков тонкой кишки, требующих ушивания.

Использование перспективного МБГС на основе хитозана в виде геля позволяет избежать побочных эффектов, связанных с ишемией внутренних органов, сохранив высокую эффективность.

Результаты эксперимента позволяют сделать вывод о перспективности и необходимости продолжения исследования образцов МБГС. При сравнении результативности опытных образцов МБГС на модели острого массивного внутриполостного (паренхиматозного) кровотечения в результате повреждения печени у кроликов наиболее перспективными оказались препараты МБГС 0103 и 0402. Так, лабораторный образец МБГС 0103 подтвердил свою

эффективность во всех экспериментах до полной остановки кровотечения. Препарат МБГС 0402 способствовал формированию менее эффективного гемостаза во всех случаях.

В то же время возможность использования МБГС в клинической практике требует дополнительных исследований, которые оценят токсичность, биосовместимость и местное раздражающее действие образцов МБГС. После проведения данных исследований дополнительно потребуются определение порядка применения МБГС, а также разработка системы доставки препарата в брюшную полость.

## ВЫВОДЫ

1. Предлагаемая модель травмы печени (нанесение раны печени размерами 20 × 20 мм глубиной 4 мм) у кролика может быть рекомендована для оценки эффективности образцов МБГС в виде геля.
2. Использование местных биосовместимых гемостатических средств является перспективным способом достижения гемостаза на ранних этапах медицинской эвакуации при ранениях органов живота.
3. Для дальнейшей оценки эффективности и безопасности МБГС требуется проведение дополнительных исследований на средних и крупных биообъектах со всеми представленными образцами МБГС 0103, 0402, 0401, 0102 с определением их токсичности, биосовместимости и местного раздражающего действия.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (выписка из протокола № 256 от 23 ноября 2021 г.).

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самохвалов И.М., Гончаров А.В., Чирский В.С., и др. «Потенциально спасаемые» раненые — резерв снижения догоспитальной летальности при ранениях и травмах // Скорая медицинская помощь. 2019. Т. 20, № 3. С. 10–17. DOI: 10.24884/2072-6716-2019-20-3-10-17
2. Holcomb J.B., McMullin N.R., Pearse L, et al. Causes of death in U.S. Special Operations Forces in the global war on terrorism: 2001–2004 // Ann. Surg. 2007. Vol. 245, No. 6. P. 986–991. DOI: 10.1097/01.sla.0000259433.03754.98
3. Ярешко В.Г., Михеев Ю.А., Отарашвили К.Н. Концепция damage control при травме (взгляд хирурга) // Медицина неотложных состояний. 2014. № 7 (62). С. 176–180.
4. Jaunoo S.S., Harji D.P. Damage control surgery // Int. J. Surg. 2009. Vol. 7, No. 2. P. 110–113. DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.01.008
5. Thrailkill M.A., Gladin K.H., Thorpe C.R., et al. Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta (REBOA): update and insights into current practices and future directions for research and implementation // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. 2021. Vol. 29, No. 1. P. 8. DOI: 10.1186/s13049-020-00807-9

6. Kheirabadi B.S., Terrazas I.B., Miranda N., et al. Physiological consequences of Abdominal Aortic and Junctional Tourniquet (AAJT) application to control hemorrhage in a swine model // *Shock*. 2016. Vol. 46, No. 3 (Suppl 1). P. 160–166. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000651
7. Rall M.J., Redman T.T., Ross E.M., et al. Comparison of zone 3 resuscitative endovascular Balloon occlusion of the aorta and the abdominal aortic and functional tourniquet in a model of functional hemorrhage in swine // *J. Surg. Res.* 2018. Vol. 226. P. 31–39. DOI: 10.1016/j.jss.2017.12.039

8. Kheirabadi B., Klemcke H.G., Hemostatic agents for control of intracavitary noncompressible hemorrhage: an overview of current results. In: *Trauma Technology and Emergency Medical Procedures*. St. Pete Beach, 2004. P. 21–29.
9. Duggan M., Rago A., Sharma U., et al. Self-expanding polyurethane polymer improves survival in a model of noncompressible massive abdominal hemorrhage // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013. Vol. 74, No. 6. P. 1462–1467. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828da937

## REFERENCES

1. Samokhvalov IM, Goncharov AV, Chirskiy VS, et al. “Potentially survivable” casualties — reserve to reduce pre-hospital lethality in injuries and traumas. *Emergency medical care*. 2019;20(3):10–17. (In Russ.) DOI: 10.24884/2072-6716-2019-0-3-10-17
2. Holcomb JB, McMullin NR, Pearse L, et al. Causes of death in U.S. Special Operations Forces in the global war on terrorism: 2001–2004. *Ann Surg.* 2007;245(6):986–991. DOI: 10.1097/01.sla.0000259433.03754.98
3. Yareshko VG, Mikheev YuA, Otashvili KN. The concept of damage control in trauma (surgeon’s view). *Emergency Medicine*. 2014;7(62):176–180. (In Russ.)
4. Jaunoo SS, Harji DP. Damage control surgery. *Int J Surg.* 2009;7(2):110–113. DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.01.008
5. Thrailkill MA, Gladin KH, Thorpe CR, et al. Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta (REBOA): update and insights into current practices and future directions for research and implementation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021;29(1):8. DOI: 10.1186/s13049-020-00807-9

6. Kheirabadi BS, Terrazas IB, Miranda N, et al. Physiological consequences of Abdominal Aortic and Junctional Tourniquet (AAJT) application to control hemorrhage in a swine model. *Shock*. 2016;46(3) (Suppl1):160–166. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000651
7. Rall MJ, Redman TT, Ross EM, et al. Comparison of zone 3 resuscitative endovascular Balloon occlusion of the aorta and the abdominal aortic and functional tourniquet in a model of functional hemorrhage in swine. *J Surg Res.* 2018;226:31–39. DOI: 10.1016/j.jss.2017.12.039
8. Kheirabadi B, Klemcke HG. Hemostatic agents for control of intracavitary noncompressible hemorrhage: an overview of current results. In: *Trauma Technology and Emergency Medical Procedures*. St. Pete Beach; 2004. P. 21–29.
9. Duggan M, Rago A, Sharma U, et al. Self-expanding polyurethane polymer improves survival in a model of noncompressible massive abdominal hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(6):1462–1467. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828da937

## ОБ АВТОРАХ

\***Аркадий Янович Ковалевский**, слушатель факультета подготовки врачей; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kovalevskiy.arkadiy@mail.ru

**Артём Михайлович Носов**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9977-6543>;  
Researcher ID: AAY-8133-2021; eLibrary SPIN: 7386-3225;  
e-mail: artem\_svu06@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\***Arkadiy Ya. Kovalevskiy**, student of the faculty of medical training; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; e-mail: kovalevskiy.arkadiy@mail.ru

**Artyom M. Nosov**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9977-6543>;  
Researcher ID: AAY-8133-2021; eLibrary SPIN: 7386-3225;  
e-mail: artem\_svu06@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104603>

Научная статья

## Диагностика инфекционных осложнений у пациентов с острым панкреатитом

Д.С. Сыщиков, С.А. Алентьев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** До 30 % больных острым панкреатитом страдают тяжелой формой заболевания, летальность при которой достигает 30 %, а при развитии инфекционных осложнений — до 80 %

**Цель** — улучшить результаты лечения больных острым панкреатитом за счет ранней диагностики инфекционных осложнений.

**Материалы и методы.** Исследование экспрессии антигена CD64 на мембране нейтрофилов (DC64 индекс нейтрофилов) выполнялось на проточном цитометре «Cytomics FC500» (Beckman Coulter, США) с использованием 3-цветной комбинации прямых моноклональных антител «Beckman Coulter»: CD14FITC/CD64PE/CD45PC5. Материалом являлась цельная кровь.

**Результаты исследования.** В данный период болезни выявлена прямая корреляция умеренной силы с развитием сепсиса как для значения прокальцитонина, так и для концентрации С-реактивного белка. Не обнаружено связей маркеров эндогенной интоксикации с развитием инфекционных осложнений (коэффициенты корреляции менее 0,4), но отмечено, что именно в период 2–3-й нед болезни стала нарастать разница показателей исследуемых параметров экспрессии антигена CD64 в группах.

**Заключение.** Основываясь на данных литературы, сформулирована рабочая гипотеза, которая гласит, что степень экспрессии рецептора CD64 на нейтрофилах периферической крови является ранним маркером инфекционных осложнений острого панкреатита. Значение среднего показателя интенсивности флуоресценции молекул CD64, равное 10 условным единицам, принято пороговым в отношении развития инфекционных осложнений, а значение 15 условных единиц — пороговым в отношении сепсиса. Исследование проводилось в проспективной группе больных в количестве 28 человек. В соответствии с положением рабочей гипотезы в зависимости от уровня среднего показателя интенсивности флуоресценции молекул CD64 больные разделены на 3 группы. Впервые исследована экспрессия рецептора CD64 на гранулоцитах периферической крови в качестве раннего лабораторного маркера инфекционных осложнений данного заболевания. Определены чувствительность и специфичность, оптимальные сроки выполнения данного исследования, выявлены закономерности изменений экспрессии CD64 в динамике течения острого панкреатита, корреляции с другими клинико-лабораторными показателями, в том числе с предполагаемыми маркерами инфицирования (прокальцитонин, С-реактивный белок), с интегральными шкалами оценки тяжести больных острым деструктивным панкреатитом. Определение уровня экспрессии рецептора CD64 на нейтрофилах периферической крови показало, что данный маркер отражает динамику течения болезни и дает возможность ранней диагностики инфекционных осложнений острого панкреатита. Применение данного метода предоставляет дополнительную информацию о развитии хирургической инфекции. Важно, что изменения экспрессии антигена CD64 в динамике опережают другие маркеры системного воспалительного ответа и сепсиса. Данные об экспрессии антигена CD64 на нейтрофилах периферической крови являются дополнительным фактором в определении дифференцированной хирургической тактики в I фазе развития заболевания в отношении острых жидкостных скоплений у больных острым панкреатитом.

**Ключевые слова:** CD64-индекс нейтрофилов; диагностика; инфекционное осложнение; маркер инфицирования; острый панкреатит; ранний лабораторный маркер; сепсис.

### Как цитировать:

Сыщиков Д.С., Алентьев С.А. Диагностика инфекционных осложнений у пациентов с острым панкреатитом // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 195–201. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104603>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104603>

Research Article

# Diagnosis of infectious complications in patients with acute pancreatitis

Dmitry S. Sishchikov, Sergey A. Alent'ev

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Up to 30% of patients with acute pancreatitis suffer from the severe form of the disease, of which 30% of cases are lethal, significantly rising to 80% at the development of infectious complications.

**AIM:** To improve treatment results of patients with acute pancreatitis due to early diagnostics of infectious complications.

**MATERIALS AND METHODS:** Expression of CD64 antigen on neutrophil membrane (DC64 index of neutrophils) was studied using a flow cytometer "Cytomics FC500" (Beckman Coulter, USA) using 3-color combination of direct monoclonal antibodies "Beckman Coulter": CD14FITC/CD64PE/CD45PC5. Material was whole blood.

**RESULTS:** A direct correlation of moderate strength with the development of sepsis was found for both the procalcitonin value and C-reactive protein concentration at this period of illness. However, no relations of endogenous intoxication markers with the development of infectious complications were found (correlation coefficients less than 0.4). Thus, it should be noted that the difference in the indices of the studied parameters of the CD64 antigen expression in the groups began to increase exactly during the 2–3rd week of the disease.

**CONCLUSION:** Based on the literature data, we formulated a working hypothesis, which states that the degree of CD64 receptor expression on peripheral blood neutrophils is an early marker of infectious complications of acute pancreatitis. The value of average fluorescence intensity index of molecules CD64 equal to 10 conventional units was accepted as a threshold value with regard to the development of IE, and the value of 15 conventional units as a threshold value with regard to sepsis. The study was conducted in a prospective group of 28 patients. In accordance with the provision of the working hypothesis, the patients were divided into 3 groups depending on the level of average fluorescence intensity index of molecules CD64. Expression of the CD64 receptor on peripheral blood granulocytes as an early laboratory marker of infectious complications of the disease was studied for the first time. We determined sensitivity and specificity, optimal terms of the given research, detected regularities of CD64 expression changes in the course of acute pancreatitis, correlations with other clinical and laboratory indexes, including prospective markers of infection (procalcitonin, C-reactive protein), with the integral scales of severity estimation of patients with acute destructive pancreatitis. Determination of the level of the receptor CD64 expression on the peripheral blood neutrophils showed that this marker reflects the dynamics of the disease course and gives the possibility of the early diagnostics of the infectious complications of acute pancreatitis. The use of this method provides additional information about the development of the surgical infection. It is important that the changes of CD64 antigen expression in dynamics outrun other markers of systemic inflammatory response and sepsis. CD64 antigen expression data on peripheral blood neutrophils is an additional factor in determining differentiated surgical tactics in phase I of the disease's development with regard to acute fluid collections in patients with acute pancreatitis.

**Keywords:** acute pancreatitis; diagnosis; early laboratory marker; infection marker; infectious complication; neutrophil CD64 index; sepsis.

**To cite this article:**

Sishchikov DS, Alent'ev SA. Diagnosis of infectious complications in patients with acute pancreatitis. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):195–201. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104603>

Received: 08.03.2022

Accepted: 28.04.2022

Published: 30.06.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Острый панкреатит (ОП) — это первично асептическое воспаление поджелудочной железы, при котором возможно поражение окружающих тканей и отдельных органов, а также систем. До 30 % больных ОП страдают тяжелой формой заболевания, летальность при которой достигает 30 %, а при развитии инфекционных осложнений — до 80 % [1]. ОП сохраняет свою актуальность на этапе современного развития медицины. Число публикаций на тему ОП заметно растет: по материалам базы PubMed в 2011 г. опубликовано 2044 работы, а в 2021 г. — 2940.

*Цель исследования* — улучшить результаты лечения больных ОП за счет ранней диагностики инфекционных осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка клинической эффективности (чувствительности и специфичности) экспрессии антигена CD64 на нейтрофилах периферической крови проводилась проспективно в группе больных ( $n = 28$ ) в возрасте старше 18 лет, проходивших обследование и лечение в клинике общей хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА) с 2010 по 2019 г. и в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте скорой помощи им. И. И. Джанелидзе с 2017 по 2020 г. Критериями включения в исследование являлись: наличие у больного ОП средней или тяжелой степени, его согласие. На проведение исследования получено одобрение независимого этического комитета при ВМедА (протокол № 200 от 23.01.2018 г.).

Основываясь на данных литературы [2, 3], сформулирована рабочая гипотеза: экспрессия антигена CD64 на нейтрофилах периферической крови является чувствительным и специфичным ранним маркером инфекционных осложнений (ИО) ОП с пороговыми значениями в отношении ИО и сепсиса (по среднему показателю интенсивности флуоресценции молекул (MFI) CD64, условных единиц (у. е.)) 10 и 15 соответственно. В зависимости от степени экспрессии антигена CD64 (по уровню MFI CD64, у. е.) больные были разделены на 3 группы: группа 1 ( $n = 15$ ) — без ИО; группа 2 ( $n = 6$ ) — с локальными ИО; группа 3 ( $n = 7$ ) — с генерализованными ИО (сепсис).

Все больные получали лечение в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ОП [4]. Всем больным выполняли

исследование концентрации С-реактивного белка (С-РБ) и прокальцитонина (ПК) в крови в динамике.

Исследование экспрессии антигена CD64 на мембране нейтрофилов (DC64 индекс нейтрофилов) выполнялось на проточном цитометре «Cytomics FC500» (Beckman Coulter, США) с использованием 3-цветной комбинации прямых моноклональных антител (МКА) «Beckman Coulter»: CD14FITC/CD64PE/CD45PC5. Определяли два показателя экспрессии рецептора CD64: 1) отношение нейтрофилов, экспрессирующих на мембране рецептор CD64, к общему пулу нейтрофилов — экспрессия CD64 (%); 2) среднюю интенсивность флуоресценции (MFI CD64, у. е.) как показатель степени экспрессии рецептора CD64 на поверхности отдельной клетки (плотность CD64 на мембране). Материалом являлась цельная кровь. Забор крови для исследования производили из периферической вены в 1–3-и сут заболевания, 4–7-е сут, далее 1 раз в 7 дней (всего 5 точек забора проб).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании динамики уровня экспрессии антигена CD64 и лабораторных маркеров эндогенной интоксикации получены следующие результаты.

Предварительный статистический анализ показал, что относительное количество активированных нейтрофилов, оцененное по показателю MFI CD64 (у. е.), значительно различалось между всеми группами ( $p < 0,01$ ) во все периоды наблюдения (табл. 1).

Для оценки различий медиан исследуемых параметров и выявления достоверности статистических различий проведен тест Краскала–Уоллиса (рис. 1) [5, 6].

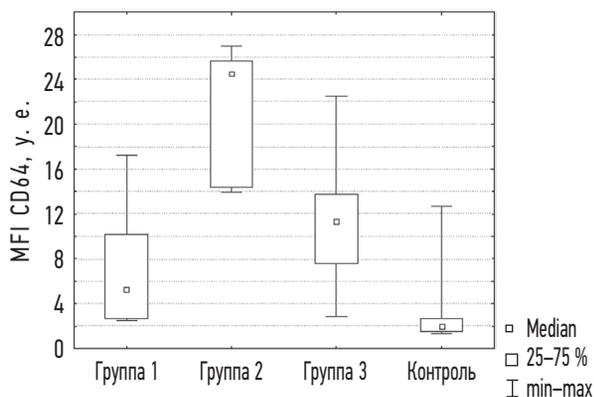
При анализе полученных диаграмм выявлено, что именно MFI CD64 является более достоверным, универсальным показателем экспрессии рецептора CD64 на нейтрофилах. Это связано с тем, что доля активированных нейтрофилов из всего пула гранулоцитов достигает 95–100 % во всех группах, в то время как значения MFI CD64 колеблются в широких пределах [6–8].

Активация экспрессии CD64 нейтрофилами происходила в первые сут заболевания: уровень MFI CD64 у больных всех групп составлял 11,8 у. е. и статистически значимо не различался между группами (рис. 2).

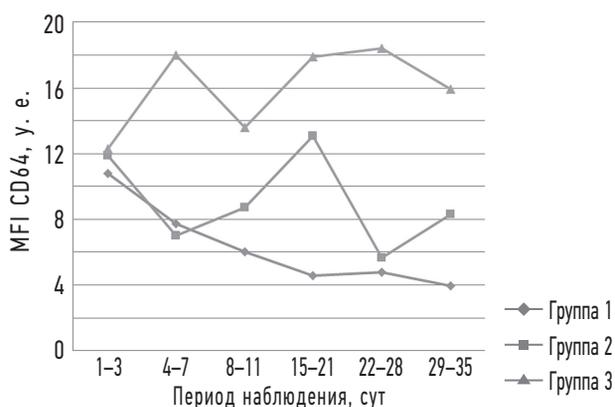
В 1-й группе больных отмечалось постепенное снижение MFI CD64 к 3-й нед болезни до 4,6 у. е., в то время как после незначительного снижения на 4–7-е сут болезни во 2-й группе и на 8–14-е сут в 3-й группе в дальнейшем

**Таблица 1.** Значение  $p$ -уровня при выявлении статистических различий экспрессии антигена CD64 между группами

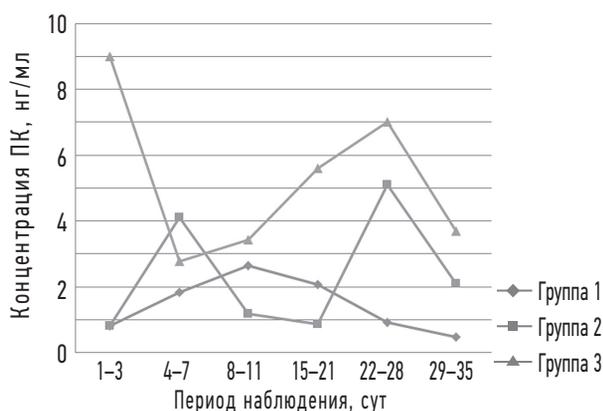
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Группа 1	–	$p = 0,007$	$p = 0,005$
Группа 2	$p = 0,007$	–	$p = 0,008$
Группа 3	$p = 0,005$	$p = 0,009$	–



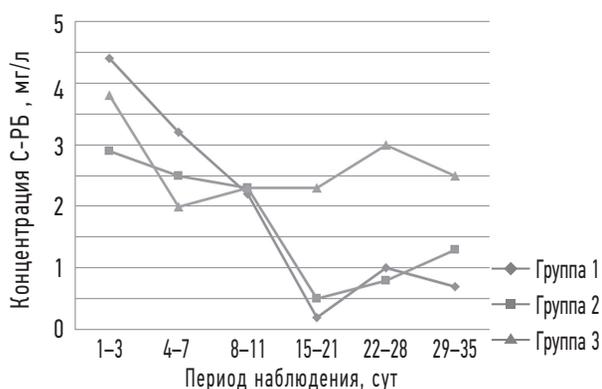
**Рис. 1.** Графическое представление результатов теста Краскела-Уоллиса: распределение значений MFI CD64



**Рис. 2.** Динамика изменения MFI CD64 в группах за весь период наблюдения



**Рис. 3.** Динамика концентрации ПК в различные периоды наблюдения



**Рис. 4.** Динамика концентрации С-РБ в различные периоды наблюдения

наблюдались статистически значимо более высокие значения исследуемых параметров. Именно в период 8–14 сут болезни отмечено появление статистически значимых различий в экспрессии рецептора CD64 на нейтрофилах между группами больных.

Динамика концентрации ПК и С-РБ в исследуемых группах носила разнонаправленный характер (рис. 3). Концентрация ПК в течение 1-й нед заболевания статистически значимо была выше в 3-й группе больных, составляя 5,88 нг/мл, и не имела значимых различий в 1-й и 2-й группах, составляя 1,32 и 2,4 нг/мл соответственно. На 2-й нед заболевания уровень данного маркера демонстрировал разнонаправленную динамику, нарастая в 1-й группе больных до 2,6 нг/мл и снижаясь во 2-й до 1,7 нг/мл и в 3-й группе до 3,4 нг/мл. Дальнейшее исследование динамики концентрации ПК выявило постепенное снижение его в 1-й группе. Во 2-й группе больных в период 3-й нед болезни отмечалось снижение значения отношения общего объема тромбоцитов к плазме крови (ПКТ) (до 0,86 нг/мл) с последующим ростом (до 5 нг/мл) на 4-й нед — в период развития ИО (границы 95 % ДИ определить невозможно ввиду малой выборки). В 3-й группе отмечено дальнейшее нарастание концентрации ПК в период 3-й и 4-й нед болезни.

В ранние сроки заболевания (1-я нед) уровень С-РБ статистически достоверно не различался во всех группах больных, составляя в 1-й группе — 380 мг/л, во 2-й — 280 мг/л и в 3-й — 290 мг/л (рис. 4).

В период 2-й нед болезни отмечалось статистически значимое снижение данного показателя в 1-й и 2-й группах при сохранении высоких значений в 3-й группе. Далее в 1-й и 2-й группах происходили статистически незначимые колебания уровня С-РБ, в то время как в 3-й группе, начиная со 2-й нед болезни, отмечались статистически значимо ( $p = 0,031$ ) более высокие значения данного маркера эндогенной интоксикации (230–300 мг/л) без тенденции к снижению [9–11].

При сравнении изменений исследуемых показателей экспрессии рецептора CD64 и маркеров синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и сепсиса (С-РБ и ПК) внутри групп отмечается опережающая динамика MFI CD64: нарастание или снижение данного показателя опережали изменения признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и эндотоксикоза в среднем на  $36 \pm 12$  ч. Также отмечались более значимые изменения MFI CD64 у больных 2-й и 3-й групп в период развития ИО по сравнению с больными 1-й группы, у которых не отмечено развития панкреатогенной инфекции.

**Таблица 2.** Взаимосвязь исследуемых параметров у больных всех групп на 8—14-е сут болезни

Статистический параметр	Коэф. корр. $r$	Значение $p$
для значения MFI CD6		
Концентрация С-РБ	0,98	0,019
Развитие сепсиса	0,47	0,024
Исход заболевания	0,43	0,041

**Таблица 3.** Взаимосвязь исследуемых параметров у больных всех групп на 15–21-е сут болезни

Статистический параметр	Коэф. корр. $r$	Значение $p$
для значения MFI CD64		
Развитие ИО	0,42	0,045
Развитие сепсиса	0,66	0,007
С-РБ	0,89	0,008
Шкала SOFA	0,54	0,036
для CD64, %		
Развитие сепсиса	0,57	0,039

**Таблица 4.** Взаимосвязь С-РБ и ПК с течением болезни у больных всех групп на 15–21-е сут болезни

Статистический параметр	Коэф. корр. $r$ для С-РБ	Коэф. корр. $r$ для ПК	Значение $p$
Развитие ИО	0,40	0,35	<0,05
Развитие сепсиса	0,62	0,51	<0,05
Шкала SOFA	0,29	0,40	<0,05

Для оценки взаимосвязи относительного количества CD64-положительных нейтрофилов (CD64 %) и значения MFI CD64 (у. е.) с прочими лабораторными и клиническими показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). При анализе данных за все время наблюдения выявлена прямая корреляционная связь значения MFI CD64 (у. е.) с оценкой по шкалам RANSON и SOFA, с вероятностью развития сепсиса и исходом заболевания: значение коэффициента корреляции ( $r$ ) во всех парах сравнения было более 0,6.

Проведен статистический анализ данных в начальный период болезни, а также в сроки наиболее вероятного развития ИО.

Выявлено, что в 1–3-и сут заболевания значение MFI CD64 показывает сильную прямую корреляционную связь с оценкой тяжести заболевания по шкале RANSON ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,05$ ).

Корреляционные связи между значением MFI CD64 и концентрацией С-РБ в период 8–14 сут болезни, а также с фактом развития сепсиса и исходом заболевания представлены в табл. 1. Статистически значимых корреляционных связей концентраций С-РБ и ПК с фактом развития ИО, сепсисом и исходом заболевания выявлено не было (табл. 2).

На 15–21-е сут болезни — период наиболее вероятного развития ИО — получены данные о наличии прямых корреляционных связей MFI CD64 с развитием ИО, сепсиса, концентрацией С-РБ, тяжестью состояния по SOFA (табл. 3). Медианы MFI CD64 составляли: 4,5 у. е. (при 95 % доверительный интервал (ДИ) [3,2; 6]) в 1-й группе; 9,44 у. е. (при 95 % ДИ [8,6; 11,7]) во 2-й группе; 17,9 у. е. (при 95 % ДИ [NA; 11,7]) в группе 3.

Из табл. 3 видно, что в данный период болезни выявляется сильная прямая связь с уровнем С-РБ, а также корреляции умеренной силы с вероятностью развития ИО и сепсиса, оценкой тяжести состояния по SOFA. Значение CD64 % также коррелировало с вероятностью развития сепсиса.

В данный период болезни выявлена прямая корреляция умеренной силы с развитием сепсиса как для значения ПКТ, так и для концентрации С-РБ. Однако не обнаружено связей маркеров эндогенной интоксикации с развитием ИО (коэффициенты корреляции менее 0,4).

Статистические взаимосвязи маркеров эндогенной интоксикации в период 15–21 сут заболевания представлены в табл. 4.

Таким образом, следует отметить, что именно в период 2–3-й нед болезни стала нарастать разница показателей исследуемых параметров экспрессии антигена CD64 в группах.

С учетом полученных в результате анализа данных положение рабочей гипотезы подтверждено: значение MFI CD64, равное 10 у. е., является пороговым, его превышение свидетельствует о развитии ИО, а значение MFI CD64, равное 15 у. е., является пороговым в отношении развития сепсиса [10, 12].

Учитывая полученные пороговые значения MFI CD64, проведена оценка диагностической точности метода анализа экспрессии рецептора CD64 на нейтрофилах. Для этого применялся дисперсионный анализ, использовались медианные значения MFI CD64 за периоды 2-й и 3-й нед заболевания. В результате выявлено, что чувствительность и специфичность, рассчитанные в отношении вероятности возникновения ИО по MFI CD64, составили 79,1 и 85,3 % соответственно.

При анализе взаимосвязи исследуемых параметров экспрессии антигена CD64 и хирургического лечения статистически значимых корреляционных связей не выявлено. Лишь у 6 больных из 13 (46 %) отмечалось снижение данного показателя после проведенного хирургического вмешательства по поводу ИО. Однако следует отметить, что в целом значение MFI CD64 коррелировало с эффективностью проводимого лечения и тяжестью состояния больных по шкале SOFA, на что было указано ранее [10].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Министерство здравоохранения РФ. Острый панкреатит: клинические рекомендации. М., 2020. 38 с.
2. Сухина И.А., Мешкова М.Е., Никитин В.Ю., и др. Оценка экспрессии антигенов CD64, HLA-DR и уровней цитокинов при сепсисе // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. № 9. С. 93.
3. Daryapeyma A., Pedersen G., Laxdal E., et al. Neutrophil CD64 as a Marker for Postoperative Infection: A Pilot Study // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2009. Vol. 38, No. 1. P. 100–103. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.03.012
4. Литвин А.А., Реброва О.Ю. Системы поддержки принятия решений в диагностике и лечении острого панкреатита // Проблемы здоровья и экологии. 2016. № 2 (48). С. 10–17.
5. Иванов А.М., Жданов К.В., Криворучко А.Б. Перспективные технологии и исследования в области медицинской лабораторной диагностики // Военно-медицинский журнал. 2013. Т. 334, № 6. С. 54–57.
6. Ивануса С.Я., Лазуткин М.В., Чеботарь А.В. Диагностика и профилактика инфекционных осложнений острого панкреатита // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 2. С. 198–203.

## REFERENCES

1. Ministry of Health of the Russian Federation. *Acute pancreatitis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 38 p. (In Russ.)
2. Sukhina IA, Meshkova ME, Nikitin VYu, et al. Evaluation of CD64, HLA-DR antigen expression and cytokine levels in sepsis. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;(9):93. (In Russ.)

## ВЫВОДЫ

1. Экспрессия рецептора CD64 на нейтрофилах периферической крови может стать перспективным ранним признаком развития хирургической инфекции.

2. Экспрессия рецептора CD64 на нейтрофилах периферической крови является чувствительным (79,1 %) и специфичным (85,3 %) маркером ИО ПК.

3. Изменения экспрессии рецептора CD64 опережают изменения маркеров ССВР, что позволяет точнее корректировать лечебную тактику.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол от 23.01.2018 г. № 200).

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

7. Ельский И.К., Ширшов И.В., Медведев А.В. Особенности оценки тяжести острого некротического панкреатита и их прогностическое значение // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2017. Т. 2, № 2–3. С. 238–242.
8. Mantke R., Lippert H., Büchler M.V., et al., eds. *International Practices in Pancreatic Surgery*. Heidelberg: Springer, 2013.
9. Котив Б.Н., Ивануса С.Я., Дзидзава И.И., и др. Минимально инвазивные методы в профилактике и лечении инфицированного панкреонекроза. В сб. Вишневецкий В.А., Гальперин Э.И., Степанова Ю.А., и др. Материалы пленума правления Ассоциации гепато-панкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Самара, 2015. С. 74–76.
10. Зубарев П.Н., Косачев И.Д., Паскарь Т.В. Причины летальных исходов при остром деструктивном панкреатите // Вестник СПбГУ. Сер. 11. Медицина. 2009. № 4. С. 161–168.
11. Ермолов А.С., Благовестнов Д.А., Рогаль М.Л., Омелянович Д.А. Отдаленные результаты лечения тяжелого острого панкреатита // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. № 10. С. 11–15. DOI: 10.17116/hirurgia20161011-15
12. Hoffmann J.J. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker // *Biochem. Med*. 2011. Vol. 21, No. 3. P. 282–290.

3. Daryapeyma A, Pedersen G, Laxdal E, et al. Neutrophil CD64 as a marker for postoperative infection: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(1):100–103. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.03.012
4. Litvin AA, Rebrova OYu. Decision support systems in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. *Health and Ecology Issues*. 2016;(2(48)):10–17. (In Russ.)

5. Ivanov AM, Zhdanov KV, Krivoruchko AB. Prospective technologies and research in medical laboratory diagnostics. *Military Medical Journal*. 2013;334(6):54–57. (In Russ.)
6. Ivanusa SYa, Lazutkin MV, Chebotar' AV. Diagnosis and prevention of infectious complications of acute pancreatitis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(2):198–203. (In Russ.)
7. El'skiy IK, Shirshov IV, Medvedev AV. Features of assessing the severity of acute necrotizing pancreatitis and their prognostic value. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii*. 2017;2(2–3):238–242. (In Russ.)
8. Mantke R, Lippert H, Büchler MV, et al., eds. *International Practices in Pancreatic Surgery*. Heidelberg: Springer; 2013.
9. Kotiv BN, Ivanusa SYa, Dzidzava II, et al. Minimally invasive methods in prevention and treatment of infected pancreonecrosis. In: Vishnevskiy VA, Gal'perin EI, Stepanova YuA, et al., ed. *Materials of the Plenum of the Board of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries*. Samara; 2015: 74–76. (In Russ.)
10. Zubarev PN, Kosachev ID, Paskar' TV. Causes of fatal outcomes in acute destructive pancreatitis. *Bulletin of St. Petersburg State University. Series 11, Medicine*. 2009;(4):161–168. (In Russ.)
11. Ermolov AS, Blagovestnov DA, Rogal' ML, Omel'yanovich DA. Long-term results of treatment of severe acute pancreatitis. *Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(10):11–15. (In Russ.) DOI: 10.17116/hirurgia20161011-15
12. Hoffmann JJ. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker. *Biochem. Med*. 2011; 21(3): 282–290.

## ОБ АВТОРАХ

**Дмитрий Сергеевич Сыщиков**, курсант 2 курса 6 факультета; eLibrary SPIN: 9888-8494; e-mail: pivovarchik26@gmail.com

\***Сергей Александрович Алентьев**, докт. мед. наук; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; Author ID: 257657; eLibrary SPIN: 9029-8278; e-mail: alentev@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

**Dmitry S. Sishchikov**, cadet of the 2<sup>nd</sup> year of the 6<sup>th</sup> faculty; eLibrary SPIN: 9888-8494; e-mail: pivovarchik26@gmail.com

\***Sergey A. Alent'ev**, M.D., D.Sc. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; Author ID: 257657; eLibrary SPIN: 9029-8278; e-mail: alentev@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104663>

Научная статья

# Возможности антифибротической терапии и коррекции когнитивных нарушений на фоне индуцированного в эксперименте тяжелого фиброза и цирроза печени у крыс

М.Г. Черненко<sup>1</sup>, А.В. Саулевич<sup>1</sup>, К.В. Жданов<sup>1</sup>, Ю.Ф. Захаркив<sup>1</sup>, К.В. Козлов<sup>1</sup>,  
В.С. Сукачев<sup>1</sup>, С.М. Захаренко<sup>1, 2</sup>, Р.М. Мухтаров<sup>1</sup>, В.Е. Карев<sup>2</sup>, Т.В. Гаврилюк<sup>1</sup>,  
К.С. Иванов<sup>1</sup>, Ю.И. Ляшенко<sup>1</sup>, С.С. Жабров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** Рассматриваются основные патогенетические аспекты коррекции когнитивных нарушений головного мозга и антифибротической терапии на фоне индуцированного в эксперименте тяжелого фиброза и цирроза печени у крыс. Вирусные гепатиты различной этиологии являются одной из основных проблем современного здравоохранения. Заболеваемость ими составляет 30 млн случаев в год. Летальность от осложнений острого вирусного гепатита, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, достигает 1,4 млн случаев в год. В то же время в ряде случаев этиотропная терапия не обеспечивает стабилизации или регрессии фибротических изменений в ткани печени у коморбидных пациентов, а также у больных, получающих противовирусную терапию на стадиях тяжелого фиброза и компенсированного цирроза печени, что требует поиска новых терапевтических подходов, связанных прежде всего с возможностями воздействия на неспецифические процессы фиброгенеза. Одним из перспективных препаратов группы гепатопротекторов является бициклол, обладающий способностью угнетения продукции фактора некроза опухоли альфа-активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствующий уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. Таким образом, терапия, направленная на ключевые звенья патогенеза, нередко имеет определяющее значение в лечении заболеваний печени, особенно на поздних этапах.

**Цель.** Выявить наличие и выраженность нарушений когнитивных функций у крыс с индуцированным тяжелым фиброзом печени и циррозом печени до и после терапии препаратом «Бициклол®» и оценить степень его антифибротического эффекта.

**Материалы и методы.** В исследование включены 70 самцов крыс линии Wistar, массой 180–200 г., у которых был индуцирован токсический фиброз и цирроз печени на стадиях F3 и F4. Контрольную группу составили 10 особей, получавших обычный рацион питания, опытную — 24, которым помимо стандартного рациона питания был назначен препарат «Бициклол®». Оценка нарушений когнитивных функций головного мозга проводилась с использованием теста со скрытой платформой в водном лабиринте Морриса и статистического анализа. Оценка результатов применения препарата проводилась с использованием гистологического исследования, методов биохимического, молекулярно-биологического и статистического анализа.

**Результаты.** Применение препарата «Бициклол®» приводит к выраженному уменьшению фибротических изменений в печеночной ткани экспериментальных животных и сопровождалось временным снижением активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. На фоне развития индуцированного токсического фиброза и цирроза печени у крыс наблюдались когнитивные дисфункции головного мозга, которые существенно снижались на фоне применения препарата «Бициклол®».

**Заключение.** Результаты применения бициклола в течение 4 недель у лабораторных животных с индуцированным тяжелым фиброзом печени приводило к длительно сохраняющемуся уменьшению выраженности фибротических изменений в печеночной ткани, а также к регрессии цирроза у крыс с циррозом печени.

**Ключевые слова:** биопсия печени; бициклол; крысы; лабиринт Морриса; токсический гепатит; фиброз; хронические заболевания печени; цирроз; экспериментальная модель; энцефалопатия.

## Как цитировать:

Черненко М.Г., Саулевич А.В., Жданов К.В., Захаркив Ю.Ф., Козлов К.В., Сукачев В.С., Захаренко С.М., Мухтаров Р.М., Карев В.Е., Гаврилюк Т.В., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Жабров С.С. Возможности антифибротической терапии и коррекции когнитивных нарушений на фоне индуцированного в эксперименте тяжелого фиброза и цирроза печени у крыс // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 203–216. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104663>

Рукопись получена: 10.03.2022

Рукопись одобрена: 28.04.2022

Опубликована: 30.06.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104663>

Research Article

# Possibilities of antifibrotic therapy and correction of cognitive disorders in experimentally induced severe liver fibrosis and cirrhosis in rats

Maksim G. Chernenok<sup>1</sup>, Andrey V. Saulevich<sup>1</sup>, Konstantin V. Zhdanov<sup>1</sup>, Yuriy F. Zakharkiv<sup>1</sup>, Konstantin V. Kozlov<sup>1</sup>, Vitaliy S. Sukachev<sup>1</sup>, Sergey M. Zakharenko<sup>1, 2</sup>, Ruslan M. Mukhtarov<sup>1</sup>, Vadim E. Karev<sup>2</sup>, Timofey V. Gavrilyuk<sup>1</sup>, Konstantin S. Ivanov<sup>1</sup>, Yuriy I. Lyashenko<sup>1</sup>, Sergey S. Zhabrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** The main pathogenetic aspects of the correction of cognitive impairment of the brain and antifibrotic therapy against the background of experimentally induced severe fibrosis and cirrhosis of the liver in rats are considered. Viral hepatitis of various etiologies is one of the main problems of modern health care. The incidence of viral hepatitis is 30 million cases per year. Mortality from complications of acute viral hepatitis, such as cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma, reaches 1.4 million cases per year. At the same time, in some cases, etiotropic therapy does not provide stabilization or regression of fibrotic changes in the liver tissue in comorbid patients, as well as in patients receiving antiviral therapy at the stages of severe fibrosis and compensated liver cirrhosis, which requires the search for new therapeutic approaches related to, first of all, with the possibility of influencing non-specific processes of fibrogenesis. Hepatic encephalopathy in such patients leads to the appearance of behavioral, cognitive and motor disorders of varying severity, thereby having a negative impact on the operator's function in such professions as pilots, dispatchers, in a number of military specialties, etc. Thus, therapy aimed at the key links of pathogenesis often plays a decisive role in the treatment of liver diseases, especially in the later stages.

**AIM:** To identify the presence and severity of cognitive impairment in rats with induced severe liver fibrosis and liver cirrhosis before and after therapy with Bicyclol® and to assess the degree of its antifibrotic effect.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 70 male Wistar rats weighing 180–200 g, in which toxic fibrosis and cirrhosis of the liver were induced at stages F3 and F4. The control group consisted of 10 individuals who received a normal diet, the experimental group — 24, who, in addition to the standard diet, were prescribed the drug Bicyclol®. The assessment of cognitive impairment of the brain was carried out using a test with a hidden platform in the Morris water maze and statistical analysis. The evaluation of the results of the use of the drug was carried out using histological examination, methods of biochemical, molecular biological and statistical analysis.

**RESULTS:** The use of the drug Bicyclol® leads to a marked decrease in fibrotic changes in the liver tissue of experimental animals and was accompanied by a temporary decrease in the activity of alanine aminotransferase in blood serum. Against the background of the development of induced toxic fibrosis and cirrhosis of the liver in rats, cognitive dysfunctions of the brain were observed, which significantly decreased against the background of the use of the drug Bicyclol®.

**CONCLUSION:** Results The use of bicyclol for 4 weeks in laboratory animals with induced severe liver fibrosis led to a long-lasting decrease in the severity of fibrotic changes in liver tissue, as well as to the regression of cirrhosis in rats with liver cirrhosis. These changes were accompanied by a decrease in cognitive impairment in rats of these subgroups, as evidenced by an improvement in the estimated indicators when performing a control complex in a Morris water maze with a hidden platform.

**Keywords:** bicyclol; chronic liver diseases; cirrhosis; encephalopathy; experimental model; fibrosis; liver biopsy; Morris labyrinth; rats; toxic hepatitis.

## To cite this article:

Chernenok MG, Saulevich AV, Zhdanov KV, Zakharkiv YuF, Kozlov KV, Sukachev VS, Zakharenko SM, Mukhtarov RM, Karev VE, Gavrilyuk TV, Ivanov KS, Lyashenko Yul, Zhabrov SS. Possibilities of antifibrotic therapy and correction of cognitive disorders in experimentally induced severe liver fibrosis and cirrhosis in rats. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):203–216. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104663>

Received: 10.03.2022

Accepted: 28.04.2022

Published: 30.06.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Вирусные гепатиты являются широко распространенной патологией и имеют огромную социальную значимость. Хронические гепатиты остаются глобальной проблемой современного здравоохранения. Во-первых, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), зарегистрировано около 180 млн случаев хронического вирусного гепатита С и 400 млн переболевших вирусным гепатитом В. Во-вторых, проблема остается по-прежнему актуальной из-за высокого процента смертности от осложнений. Хронические гепатиты вошли в число десяти основных причин смертности. 57 % всех случаев цирроза печени развиваются в результате гепатитов В и С, распространенных по всей планете (рис. 1) [1].

Высокие показатели заболеваемости вирусными гепатитами свидетельствуют о том, что проблема является актуальной и по сей день. По данным ведущих специалистов, ущерб от хронических вирусных гепатитов составляет в России 30 млрд руб. в год: медицинские затраты — 13 млрд руб., косвенные потери, связанные с преждевременной инвалидностью и смертностью, — 17 млрд руб. Эти данные были озвучены на конференции, посвященной Всемирному дню борьбы с хроническими гепатитами [2–7].

Последние десятилетия характеризуются большим количеством открытий в молекулярной биологии, вирусологии, геномной инженерии. Это позволило более детально изучить новые гепатотропные вирусы, патогенез вызванных ими заболеваний, разработать новые подходы к противовирусной и специфической терапии [8–15].

Среди основных проблем современного здравоохранения одно из первых мест традиционно занимают вирусные гепатиты различной этиологии, заболеваемость которыми составляет 30 млн случаев в год. На их долю приходится примерно 1,4 млн случаев смерти в год в результате острой инфекции, а также цирроза и рака печени,

развившихся на их фоне, что сопоставимо с показателями смертности от ВИЧ и туберкулеза<sup>1</sup>. Современные схемы противовирусной терапии больных хроническими вирусными гепатитами обеспечивают либо длительную супрессию вирусной репликации (аналоги нуклеозидов, при хроническом гепатите В), либо элиминацию возбудителя (препараты прямого противовирусного действия, при хроническом гепатите С). В то же время в ряде случаев этиотропная терапия не обеспечивает стабилизации или регрессии фибротических изменений в ткани печени у коморбидных пациентов, а также у больных, получающих противовирусную терапию на стадиях тяжелого фиброза и компенсированного цирроза печени, что требует поиска новых терапевтических подходов, связанных прежде всего с возможностями воздействия на неспецифические процессы фиброгенеза. Стоит отметить, что и другие заболевания печени, сопровождающиеся формированием фиброза, являются одними из основных причин возникновения нетрудоспособности и смертности среди населения Земли. К ним относятся неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунные заболевания гепатобилиарной зоны, токсические воздействия и лекарственные поражения печени [16].

Таким образом, терапия, направленная на ключевые звенья патогенеза, нередко имеет определяющее значение в лечении заболеваний печени, особенно на поздних этапах.

Безусловно, основным способом лечения хронических диффузных заболеваний печени является этиотропная терапия, направленная на устранение основного фактора формирования патологического процесса. В то же время должное внимание средствам симптоматической и патогенетической коррекции, направленной

<sup>1</sup> Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021 // ВОЗ: сайт. 2016.

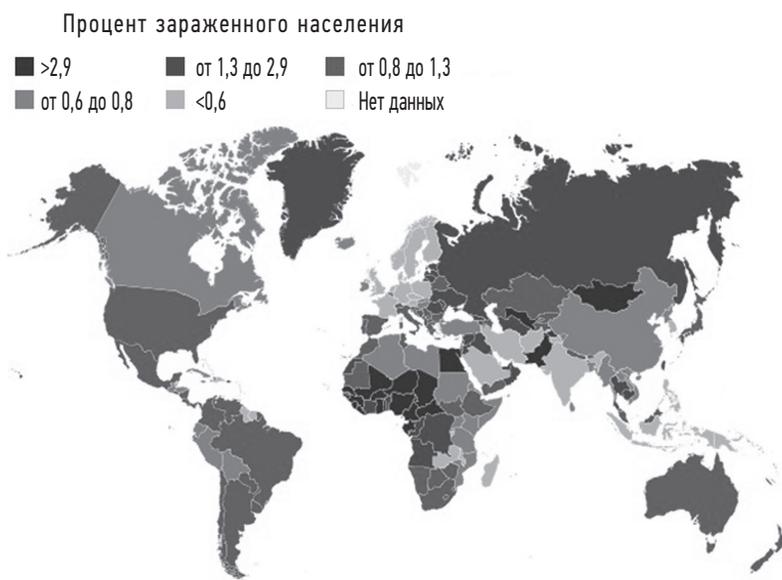


Рис. 1. Распространенность вирусных гепатитов В и С в мире

на снижение выраженности воспаления в ткани печени и предотвращение формирования фиброза, уделяется не всегда.

Одним из перспективных препаратов группы гепатопротекторов является бициклол (БИЦ), обладающий способностью угнетения продукции фактора некроза опухоли альфа активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствующий уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. Описанная противовоспалительная активность, клинически проявляющаяся в виде нормализации уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы и аспартаминотрансферазы), теоретически должна сопровождаться антифибротическим эффектом.

Стоит также отметить, что поздние стадии заболевания не являются изолированным расстройством работы печени и приводят к нарушению функционирования многих органов, в частности головного мозга. К одним из наиболее тяжелых осложнений относится печеночная энцефалопатия (ПЭ), которая влияет на течение основного заболевания и не только снижает качество жизни пациента, но и является индикатором уровня декомпенсации функции печени.

ПЭ — комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [17]. Клиническая картина ПЭ представлена широким спектром неврологических или психических нарушений с различной степенью выраженности — от субклинических форм до комы. ПЭ приводит к появлению поведенческих, когнитивных и моторных расстройств разной степени выраженности, тем самым оказывая негативное влияние на операторскую функцию в таких профессиях, как, например, летчик, инженер ракетных войск и т. д.

Развитие цирроза печени разной степени тяжести как осложнения вирусных гепатитов В и С отмечается у 80 % больных, однако достоверные данные о формировании и частоте встречаемости у такого больного ПЭ отсутствуют. Определенные сложности возникают также в связи с тем, что признаки ПЭ на ранних стадиях могут не отмечаться пациентом и лечащим врачом [18].

Лечение ПЭ как осложнения вирусных гепатитов В и С остается актуальной проблемой и на сегодняшний день. Трудности в лечении данной патологии в основном обусловлены сложностью патогенеза ПЭ, который в настоящее время не до конца изучен [19]. Данные о наличии и степени выраженности ПЭ на ранних стадиях фибротических изменений ткани печени немногочисленны или носят фрагментарный характер, в связи с чем этот вопрос требует дальнейшего изучения.

*Цель исследования* — выявить наличие и выраженность нарушений когнитивных функций у крыс с индуцированным тяжелым фиброзом и циррозом печени до и после терапии препаратом БИЦ и оценить степень его антифибротического эффекта.

## Задачи исследования

1. Оценить наличие и выраженность когнитивных нарушений у крыс на стадии тяжелого фиброза и цирроза печени в условиях эксперимента.
2. Проанализировать динамику изменения когнитивных функций после терапии БИЦ.
3. Оценить биохимические и гистологические показатели у крыс после терапии на стадии тяжелого фиброза печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа была выполнена на базе вивария Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА). Содержание экспериментальных животных и уход за ними осуществлялись в соответствии с Законом Российской Федерации «О ветеринарии» № 4979-1 от 14.05.1993 г.; «Рекомендациями комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований»; в соответствии с принципами биоэтики, установленными Директивой 2010/63/ЕС Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Исследования на животных были одобрены независимым этическим комитетом при ВМедА (26.01.2021, протокол № 247).

В исследование были включены 70 самцов крыс линии Wistar массой 180–200 г, у которых индуцировали токсический фиброз печени (ФП) стадия F3 и токсический цирроз печени (ЦП) стадия F4. Длительность формирования ФП составила 53 дня, ЦП — 81 день [20].

В ходе эксперимента все животные получали стандартный корм для грызунов (Nuvilab CR1s Nuvital S.A., Colombo-PR, Бразилия), в состав которого входили 22 % белка, 4 % жира, 4 % сырого волокна, что соответствовало энергетической ценности 290 ккал/100 г. Каждое животное получало 12 г корма в течение суток.

В течение 7 дней до начала эксперимента животные проходили адаптацию к условиям содержания в виварии ВМедА. По завершении адаптационного периода была выполнена пункционная биопсия печени (ПБП) с целью исключения из эксперимента животных, имеющих патологию печени. После этого методом случайной выборки лабораторные животные были разделены на 3 группы: первая состояла из 40 крыс, которым был индуцирован ФП; вторая — из 20 животных, у которых был вызван ЦП, и третья (контрольная) группа включала 10 крыс, у которых индукция токсического поражения печени не проводилась. Следующим этапом эксперимента после проведения гистологического подтверждения ФП и ЦП было разделение первой и второй групп на две подгруппы: контрольную и опытную. Контрольная подгруппа получала обычный рацион питания. Опытной подгруппе проводилась терапия БИЦ внутрь в дозе 25 мг 2 раза в сут (в утренние и вечерние часы) в течение 28 сут. В группе с индуцированным ФП контрольная подгруппа (1а)

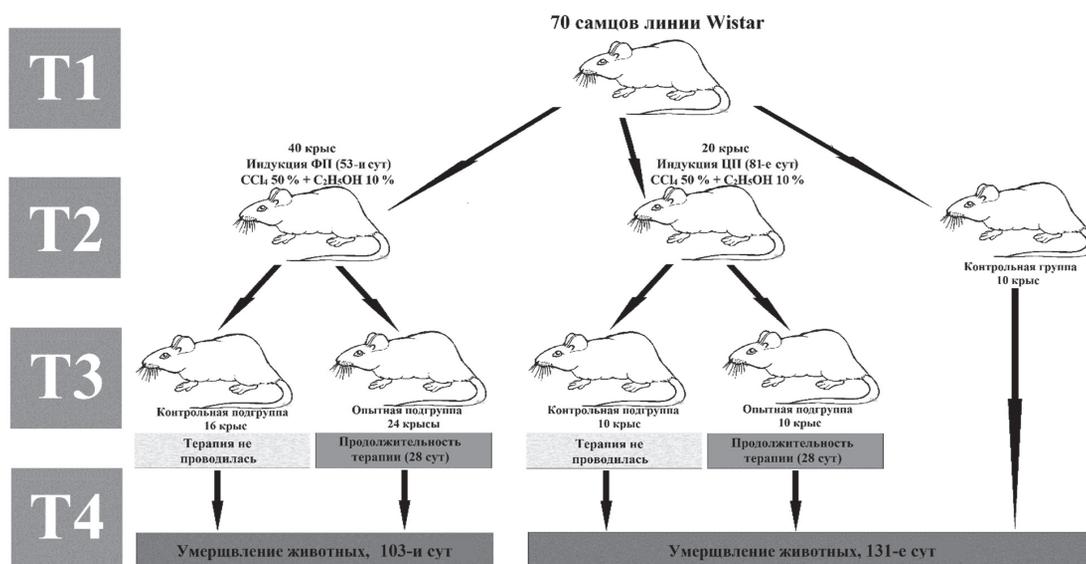


Рис. 2. Дизайн исследования

составила 16 крыс, а опытная (16) — 24 крысы. В группе с индуцированным ЦП крысы были поделены на равные части — контрольную (2а) и опытную (2б) подгруппы, включающие по 10 крыс каждая.

В ходе эксперимента были определены контрольные точки, в которых проводились биохимическое исследование крови, оценка когнитивных функций головного мозга, а также ПБП, подробная методика которой описана в опубликованных нами ранее работах [21, 22]. Весь эксперимент включал 4 контрольные точки: первая, она же начальная (Т1), которая соответствовала первым суткам эксперимента; вторая (Т2) — 55-е сут эксперимента для группы с ФП (F3 по METAVIR), а для группы с ЦП — 83-и сут (F4 по METAVIR); третья (Т3) — окончание терапии БИЦ, для крыс с индуцированным ФП — 93-и сут, а для животных с ЦП — 121-е сут; четвертая (Т4) — регистрация отдаленных результатов, которая проводилась для животных первой группы на 103-и сут эксперимента, а второй и третьей групп — на 131-е сут. В Т4 животные умерщвлялись, после чего производилось анатомическое вскрытие, печень извлекалась и отправлялась в гистологическую лабораторию (рис. 2).

### Индукция цирроза и фиброза печени

Токсическое поражение печени выполнялось путем внутрибрюшинного введения 50 %  $\text{CCl}_4$  на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела животного 2 раза в нед с интервалами между инъекциями 3 дня. С целью потенцирования наступления фибротических изменений в печени животные получали 10 % спирт через поилку в свободном доступе. Всего для индукции ФП было сделано 14 инъекций, а для индукции ЦП — 21 инъекция. На 53-и сут эксперимента крысам было прекращена индукция ФП, а на 81-е сут — индукция ЦП [23].

### Водный лабиринт Морриса

Для оценки когнитивных функций головного мозга использовалась методика «Водный лабиринт Морриса» (ВЛМ) со скрытой платформой [24, 25]. Тест включал два протокола: тренировку и контрольную проверку. Крыса в течение 5 последовательных дней по 4 тренировки ежедневно (всего 20 тренировок) обучалась находить платформу и выбираться из воды, используя ближние и дальние ориентиры или запоминая последовательность движений (рис. 3).

Для дополнительной помощи в ориентировании использовались фигуры, установленные в секторах ВЛМ. При помещении крысы в ВЛМ она начинала искать выход, которым являлась скрытая платформа [26]. Максимальное время нахождения крысы в ВЛМ составляло 60 с. Спасательная платформа всегда находилась в целевом секторе. Если крыса не находила платформу в течение 60 с, ее принудительно вынимали из ВЛМ и помещали на скрытую платформу. При любом исходе обучения крыса находилась на скрытой платформе в течение 15 с. В ходе тренировочных тестов оценивалось время обнаружения спасательной

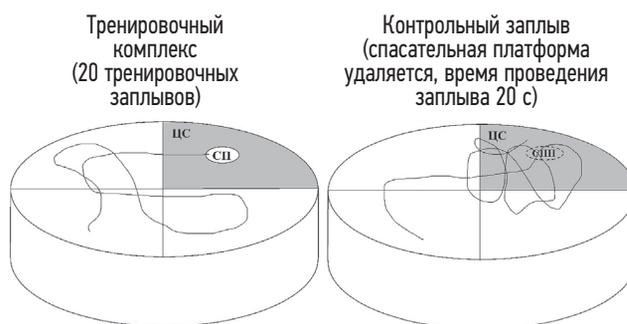


Рис. 3. Схема проведения теста со скрытой платформой в ВЛМ (ЦС — целевой сектор; СП — спасательная платформа; СНП — сектор нахождения платформы)

платформы (ВОСП). При проведении контрольной проверки скрытая платформа убиралась и крыса, при условии запоминания места нахождения платформы, стремилась в целевой сектор и к месту предположительного нахождения платформы. При этом время нахождения крысы в ВЛМ составляло 60 с. При контрольной проверке оценивались: общая дистанция, пройденная крысой (ОДПК), количество входов в целевой сектор (КВхЦС), выходов из целевого сектора (КВыхЦС), общее время нахождения крысы в целевом секторе (ОВЦС), количество входов в сектор нахождения платформы (КВхСНП), выходов из сектора нахождения платформы (КВыхСНП) и общее время пребывания в секторе нахождения платформы (ОВСНП). Тестирование проводилось в каждой контрольной точке. Проведение тренировки и контрольного теста фиксировалось видеокамерой, после чего обрабатывалось программным пакетом ANY-maze [27].

### Гистологическая оценка

Для объективной оценки результатов исследования использовался гистологический метод. Для этого образцы помещались в 10 % раствор нейтрального формалина, в котором они фиксировались в течение 24 ч. После фиксации проводилась дегидратация образцов путем их инкубации в изопропиловых спиртах, а затем они пропитывались парафином по общепринятой методике. Далее из парафиновых блоков с помощью ротационного микротомы изготавливались срезы ткани толщиной 4 мкм, которые окрашивались гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизон, после чего помещались под покровные стекла [28].

Изучение гистологических препаратов осуществлялось с помощью бинокулярного микроскопа в проходящем свете при суммарном увеличении  $\times 50$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ . Полуколичественная оценка степени выраженности фиброза определялась по системе METAVIR [29–35].

При гистологическом исследовании гепатобиоптатов в 100 % случаев определялись портальные тракты. Количество портальных трактов, позволяющих определить стадию фиброза печени, составило 8. Средний размер биоптата составил 1 см.

### Биохимический анализ крови

Перед взятием крови хвост крысы опускался в теплую ( $+35^\circ\text{C}$ ) воду, а затем у его корня накладывался венозный жгут. Для забора крови применялся инсулиновый шприц [36].

При биохимическом исследовании крови определялись: общий белок в г/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) в МЕ/л, билирубин общий в мкмоль/л на биохимическом анализаторе Spectrum (Hitachi, Япония).

### Статистический анализ

Анализ собранных данных проведен на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ

Statistica 12.0 для Windows. Математическая обработка данных начиналась с оценки вида распределения признака на нормальность с учетом критерия Шапиро–Уилка ( $p < 0,05$ ) в выборке и далее путем изучения параметров, характеризующих меру центральной тенденции и рассеяние наблюдений по области значений признака. Для объективной оценки изучаемых признаков проводился расчет числовых характеристик медианы (*Me*). Мера изменчивости признака представлена в виде 25 и 75 % квартилей [Q1; Q3]; оценка значимости различий мер центральной тенденции показателей в независимых выборках осуществлялась с помощью критерия Уилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Для подтверждения того, что в эксперимент взяты только здоровые животные, всем крысам была произведена ПБП в T1, по результатам которой было установлено отсутствие фибротических изменений в печеночной ткани. Биопсия печени в точке T2 у всех животных опытных групп подтвердила индуцированный ФП (53-и сут) и ЦП (81-е сут) соответственно стадиям F3 и F4 по METAVIR. На следующей контрольной точке наблюдения (T3 — завершение курса терапии БИЦ: 93-и сут в группе ФП и 121-е сут в группе ЦП), у лабораторных крыс опытных подгрупп 16 (ФП-леч.) и 26 (ЦП-леч.) наблюдались гистологические признаки восстановления морфологической структуры печеночной ткани.

Так, в подгруппе животных 16 (ФП), получавших БИЦ, внутридольковый фиброз (ВДФ) после окончания терапии сохранялся только в 1 случае (4,16 %), тогда как в контрольной группе этот гистологический признак был выявлен в 12 случаях (75 %),  $p < 0,001$ . У крыс из подгруппы 26 (ЦП-леч.), получавших БИЦ, ВДФ после курса лечения сохранился в 2 случаях (20 %), а у контрольной группы — в 7 случаях (70 %),  $p < 0,01$ .

Фиброз стромы портальных трактов (ФСПТ) в опытной подгруппе 16 (ФП-леч.) был выявлен в 13 случаях, что составило 54,1 %, а в группе 1а (ФП-контр) — в 15 случаях, т. е. в 93,75 % ( $p < 0,001$ ). ФСПТ в опытной подгруппе 26 (ЦП-леч.) определялся в 8 случаях, что составило 80 %, а в контрольной подгруппе 2а (ЦП-контр.) частота встречаемости ФСПТ составила 100 %. Таким образом, полученный результат анализа ФСПТ статистически значимых различий не выявил ( $p > 0,05$ ).

Частота выявления перипортального сегментарного фиброза (ПСФ) в подгруппе 16 (ФП-леч.) с индуцированным ФП, получавшей БИЦ, составила 16 случаев (66,7 %), тогда как в контрольной группе ПСФ встречался у 100 % крыс ( $p < 0,001$ ). ПСФ у крыс опытной подгруппы 26 (ЦП-леч.) с индуцированным ЦП после курса терапии БИЦ был выявлен в 7 случаях (70 %).

В результате интегральный показатель стадии ФП по шкале METAVIR распределился следующим образом: в группе опытных животных с ФП (БИЦ) у 20 крыс (83,3 %)

**Таблица 1.** Динамика фибротических изменений у лабораторных крыс с ФП на фоне терапии БИЦ (Т2 и Т3)

Показатель	Т2, n = 60	Т3			
		группа 1а (контроль), n = 16	группа 1б (БИЦ), n = 24	группа 2а (контроль), n = 10	группа 2б (БИЦ), n = 10
ВДФ «+», %	100	75	4,16*	70	20**
ВДФ «-», %	0	25	96,83*	30	80**
ФСПТ «+», %	100	93,75	54,1*	100	80
ФСПТ «-», %	0	6,25	45,8*	0	20
ПСФ «+», %	100	100	66,7*	100	70**
ПСФ «-», %	0	0	33,3*	0	30**
F1-F2, %	0	37,5	83,3*	20	70**
F3(n = 40)/F4(n = 20), %	100	62,5	16,7*	80	30**

\* —  $p < 0,01$ ,  $\chi^2 > 3$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ,  $\chi^2 > 2$ .

отмечалась регрессия фиброза до стадии F1-F2, у 4 крыс (16,6 %) гистологические изменения сохранялись на уровне тяжелого фиброза (F3 по METAVIR), при этом в контрольной группе тяжелый фиброз (F3 по METAVIR) наблюдался у 10 крыс (62,5 %), слабый и умеренный фиброз (F1-F2 по METAVIR) — у 6 (37,5 %). Анализ результатов опытной подгруппы 2б (ЦП-леч) у крыс свидетельствовал о регрессе фиброза до стадии F1-F2 у 7 крыс (70 %), а у 3 животных (30 %) выраженность фибротических изменений уменьшилась до стадии F3 по METAVIR; в свою очередь, в контрольной подгруппе животных 2а (ЦП-контр.) умеренный фиброз (F1-F2 по METAVIR) обнаруживался в 2 случаях (20 %), а тяжелый фиброз (F3 по METAVIR) — у 8 крыс (80 %). Данные динамики фибротических изменений приведены в табл. 1.

В группе животных, получавших терапию БИЦ (16 (ФП-леч.) и 26 ЦП-леч.), морфологическая картина в точке Т4 сохранялась сходной с аналогичными параметрами в Т3, тогда как в контрольной группе 1а (ФП-контр) в Т4 количество крыс с тяжелым фиброзом увеличилось до 12 (75 %).

Таким образом, у лабораторных крыс с индуцированным ФП и ЦП, которым вводился БИЦ, в сравнении с контрольными группами лабораторных животных было установлено статистически значимое снижение степени выраженности морфологических показателей, характеризующих фибротические изменения в ткани печени, при этом наблюдаемые изменения имели продолжительный характер и сохранялись до завершения эксперимента.

### Оценка противовоспалительного действия препарата БИЦ

Результат биохимического анализа крови свидетельствовал о том, что на фоне индуцированного тяжелого ФП, а также ЦП в точке Т2 при сравнении Т2 с Т1 достоверно увеличивалась активность АЛТ (ФП — 122,15 [101,45; 154,3], ЦП — 138,9 [131,0; 147,1]) ( $p < 0,05$ ). На фоне проведенной терапии БИЦ (Т3) в опытных группах животных

было установлено достоверное снижение активности АЛТ: ФП — 118 [102,0; 124,3], ЦП — 126,9 [118,2; 131,8] ( $p < 0,05$ ). В контрольных группах активность АЛТ достоверно не изменялась и составляла: ФП — 150,75 [132,9; 172,9], ЦП — 126,9 [118,2; 131,8] ( $p > 0,05$ ).

В группе животных, получавших лечение БИЦ, в точке Т4 (оценка отдаленных результатов) в сравнении с Т3 наблюдалось достоверное увеличение активности АЛТ при ФП до 148,6 [122,5; 200,1] и при ЦП до 162,2 [157,7; 169,3] ( $p < 0,05$ ) и снижение концентрации общего белка при ФП 65,4 [63,3; 67,7] и при ЦП 70,4 [68,5; 73,5] ( $p < 0,05$ ). В группе контроля продолжала сохраняться тенденция к гипопроотеинемии (71,0 [68,1; 73,3] у крыс с ФП и 77,0 [74,6; 81,1] у животных с ЦП) ( $p < 0,05$ ) на фоне высокой активности АЛТ. Противовоспалительный эффект изучаемого препарата прямо коррелировал с антифибротической активностью. Динамика биохимических показателей крови у лабораторных животных приведена в табл. 2.

Таким образом, в отличие от антифибротического противовоспалительный эффект БИЦ, вероятнее всего, имел временный характер и развивался только на фоне терапии исследуемым препаратом. Учитывая тесную связь воспаления и фиброза печени, для поддержания достигнутого антифибротического эффекта, вероятнее всего, необходимы более длительные курсы терапии БИЦ (до 6–12 мес), однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

### Оценка энцефалопатии у лабораторных животных до и после терапии

Тренировочный комплекс: в результате оценки полученных результатов заплыва лабораторных крыс в ВЛМ в группе 1 (ФП) в точке Т2 по сравнению с Т1 отмечалось достоверное увеличение ВОСП в 20-м тренировочном заплыве до 2,9 с [2,2; 4,4], ( $p = 0,003$ ). Такая же тенденция наблюдалась и у крыс 2-й группы (ЦП) в Т2 по сравнению с Т1, однако изменение ВОСП составило 4,0 с [3,5; 5,1], ( $p = 0,008$ ). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о развитии когнитивных нарушений у животных с индуцированным ФП и ЦП.

На следующем этапе эксперимента в результате анализа изменений когнитивных функций в Т2 между группами 1 (ФП) и 2 (ЦП) наблюдалось достоверное увеличение ВОСП в группе 2 (ЦП) ( $p = 0,009$ ), что свидетельствовало о развитии более выраженных когнитивных нарушений у крыс с индуцированным циррозом печени. Вместе с тем было отмечено статистически значимое увеличение ВОСП в группах 1 (ФП) и 2 (ЦП) по сравнению с 3-й контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс с индуцированным ФП, ЦП и в контрольной группе приведена в табл. 3.

При сравнении показателя ВОСП у животных 3 контрольной группы в Т1 и Т2 отмечалось его уменьшение в Т2 при прохождении первого тренировочного заплыва до 10,6 с [7,5; 14,1] ( $p = 0,007$ ), т. е. в 5 раз, что свидетельствовало о формировании навыков ориентации у экспериментальных животных в условиях ВЛМ. Однако сравнительный анализ между Т2 и Т3 показал увеличение ВОСП в 1-м тестовом заплыве в Т3 до 11,0 с [7,4; 13,3] ( $p = 0,007$ ), что связано, по всей видимости, с длительным временным интервалом между заплывами и частичной утратой полученного навыка. Однако уже во время 20-го заплыва показатель ВОСП снижался в Т2 по сравнению с Т1, а также в Т3 по сравнению с Т2, что позволило сделать вывод о стабилизации навыка пространственной ориентации. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об улучшении уровня пространственной памяти и способности к ориентации у животных 3-й контрольной группы, у которой индукция ФП и ЦП не выполнялась. Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс контрольной группы приведена в табл. 4.

Следует отметить, что результаты сравнительной оценки ВОСП у крыс контрольных подгрупп 1а (ФП-контр.) и 2а (ЦП-контр.), которым не проводилась терапия БИЦ в точках Т2 и Т3, свидетельствуют о статистически значимом увеличении ВОСП в Т3 в группе ФП до 5,0 с [4,1; 5,8] ( $p = 0,049$ ), а в группе ЦП до 5,7 с [4,7; 6,0] ( $p = 0,047$ ). Полученный результат объясняется дальнейшим прогрессивным нарушением пространственной памяти и навыков ориентации у животных с индуцированным токсическим поражением печени (ФП и ЦП) с течением времени. Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс в контрольных подгруппах 1а (ФП-контр.) и 2а (ЦП-контр.) в Т2 с Т3 представлена в табл. 5.

Вместе с тем в результате сравнительной оценки ВОСП в опытных подгруппах 1б (ФП-леч.) и 2б (ЦП-леч.) после терапии БИЦ статистически значимых различий в Т2 и Т3 не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Полученный результат свидетельствует о торможении процессов развития когнитивных нарушений на фоне применения БИЦ.

Важно отметить, что ВОСП статистически значимо различалось в опытных и контрольных подгруппах 1(ФП) и 2 (ЦП). Так, в группе 1б (ФП-леч.) наблюдалось снижение ВОСП до 2,3 [2,0; 4,7] по сравнению с группой

1а (ФП-контр.) 5,0 [4,1; 5,8] ( $p = 0,011$ ), а для группы 2б (ЦП-леч.) — до 3,0 [1,9; 3,6] по сравнению с группой 2а (ЦП-контр.) 5,7 [4,7; 6,0] ( $p = 0,002$ ). Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс в группах 1 (ФП) (подгруппах 1а (ФП-контр.) и 1б (ФП-леч.)) и 2 (ЦП) (подгруппах 2а (ЦП-контр.) и 2б (ЦП-леч.)) в Т2 с Т3 приведена в табл. 6.

Также статистически значимое уменьшение ВОСП наблюдалось в контрольной группе 3 по сравнению с опытными и контрольными подгруппами 1 (ФП) и 2 (ЦП) ( $p < 0,05$ ).

Контрольный комплекс: результат оценки контрольного комплекса свидетельствует о том, что в группе 1 (ФП) в Т2 в сравнении с Т1 статистически значимо уменьшались следующие показатели: ОДПК до 15,3 м [13,7; 16,9], КВхЦС до 4,0 [4,0; 5,0], КВыхЦС до 4,0 [4,0; 5,0], ОВЦС до 13,7 с [11,6; 16,3], КВхСНП до 1,0 [1,0; 2,0], КВыхСНП до 1,0 [1,0; 2,0] и ОВСНП до 0,9 с [0,5; 1,5] ( $p < 0,001$ ). В группе 2 (ЦП) наиболее статистически значимым оказалось уменьшение ОДПК в Т2 до 14,3 м [13,0; 15,3] по сравнению с Т1 — 18,7 [17,3; 21,7] ( $p < 0,05$ ). Сравнительная оценка динамики показателей контрольного заплыва у лабораторных крыс в Т1 и Т2 приведена в табл. 7.

На следующем этапе проводился анализ изменения параметров, определяющих степень когнитивных функций головного мозга, в Т2 в группах 1 (ФП) и 2 (ЦП) по сравнению с группой 3 (контроль) — до введения БИЦ. В результате было отмечено статистически значимое снижение следующих показателей в Т2 по сравнению с Т1: ОДПК, КВхЦС, КВыхЦС, ОВЦС, КВхСНП, КВыхСНП и ОВСНП ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем наблюдалось статистически значимое снижение ОДПК, КВхСНП, КВыхСНП по сравнению с группой 1 (ФП) ( $p = 0,033$ ), что свидетельствует о более выраженных когнитивных нарушениях, чем в группе ФП. Сравнительная оценка динамики указанных показателей приведена в табл. 7.

В то же время у животных 3-й группы (контроль) отмечалось улучшение значения таких показателей, как: ОДПК, КВхЦС, КВыхЦС, ОВЦС, КВхСНП, КВыхСНП и ОВСНП, что, в свою очередь, характеризовало формирование у них пространственной памяти и навыков ориентации.

Так, в Т2 отмечено увеличение ОДПК до 20,4 м [18,5; 23,4], КВхЦС до 7,0 [7,0; 8,0], КВыхЦС до 7,0 [6,0; 8,0], ОВЦС до 24,0 с [21,6; 26,8], КВхСНП до 3,5 [3,0; 4,0], КВыхСНП до 3,5 [3,0; 4,0] и ОВСНП до 2,6 с [2,0; 3,1], ( $p = 0,037$ ). В Т3 также сохранялась тенденция к улучшению следующих параметров: увеличение КВхЦС до 8,5 [8,0; 10,0], КВыхЦС до 8,5 [8,0; 9,0], ОВЦС до 30,3 с [29,4; 31,8], КВхСНП до 5,0 [5,0; 5,0], КВыхСНП до 5,0 [5,0; 5,0] и ОВСНП до 3,0 с [2,9; 3,2], ( $p = 0,028$ ). Сравнительная оценка динамики изменения показателей контрольного заплыва у лабораторных крыс 3-й группы приведена в табл. 8.

На завершающем этапе исследования у животных группы 1 (ФП) проводилась сравнительная оценка

**Таблица 2.** Динамика биохимических показателей крови у лабораторных крыс в ходе эксперимента

Контрольные точки	Показатели			
	белок	билирубин	АЛТ	
T1, n = 70	71,05 [68,6;75,6]	3,2 [2,55;4,1]	98,6 [80,0;120,0]	
T2, n = 40	75,65 [71,15;78,7]*,***	2,25 [1,8;3,1]*	122,15 [101,45;154,3]*,***	
T2, n = 20	81,5 [76,2; 85,4]*	2,9 [2,4; 3,4]*	138,9 [131,0; 147,1]*	
T3	группа 1а (контр.), n = 16	73,0 [68,7;75,6]**	3,9 [3,25;4,25]	150,75 [132,9;172,9]*****
	группа 1б (БИЦ), n = 24	66,3 [59,3;78,6]**	2,9 [2,3; 3,4]	118 [102,0; 124,3]*****
	группа 2а (контр.), n = 10	75,6 [73,4; 76,5]	3,5 [3,1; 3,7]	126,9 [118,2; 131,8]
	группа 2б (БИЦ), n = 10	69,2 [68,3; 71,5]	3,1 [2,7; 3,5]	126,9 [118,2; 131,8]
T4	группа 1а (контр.), n = 16	71,0 [68,1; 73,3]***	3,2 [2,2;4,1]	156,5 [127,1;182,15]
	группа 1б (БИЦ), n = 24	65,4 [63,3; 67,7]***	3,1 [1,9; 3,5]	148,6 [122,5; 200,1]***,****
	группа 2а (контр.), n = 10	77,0 [74,6; 81,1]	3,5 [3,2; 3,8]	164,9 [160,4; 171,5]
	группа 2б (БИЦ), n = 10	70,4 [68,5; 73,5]	3,2 [3,1; 3,8]	162,2 [157,7; 169,3]

$p < 0,05$  — критерий Вилкоксона (\* — T1–T2; \*\* — T2–T3; \*\*\* — T2–T4; \*\*\*\* — T3–T4; \*\*\*\*\* — T3 (контр.)–T3 (БИЦ)).

**Таблица 3.** Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс с индуцированными ФП и ЦП

№ заплыва	T1 (n = 70)	T2 Группа 1 (ФП), n = 40	T2 Группа 2 (ЦП), n = 20	T2 Группа 3 (контр.), n = 10
1	53,7 [33,8;60,0]	14,7 [7,9; 25,4]*	25,0 [20,0;44,9]**	10,6 [7,5;14,1]****
20	2,0 [1,2; 3,0]	2,9 [2,2; 4,4]*	4,0 [3,5; 5,1]**	1,6 [1,4;2,0]***,****

T-критерий Уилкоксона: \* —  $p = 0,008$  (T 2–T1). U-критерий Манна–Уитни: \*\* —  $p = 0,009$  (T2 (ЦП)–T2 (ФП)); \*\*\* —  $p < 0,0001$  (T2 (контр.)–T2 (ФП)); \*\*\*\* —  $p < 0,0001$  (T2 (контр.)–T2 (ЦП)).

**Таблица 4.** Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс контрольной группы

№ заплыва	T1 (n = 70)	T2 (n = 10)	T3 (n = 10)
1	53,7 [33,8; 60,0]	10,6 [7,5; 14,1]*	11,0 [7,4; 13,3]*
20	2,0 [1,2; 3,0]	1,6 [1,4; 2,0]	1,3 [1,0; 1,7]

T-критерий Уилкоксона: \* —  $p < 0,05$  (T2–T1, T3–T1).

**Таблица 5.** Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс в контрольных подгруппах 1а (ФП-контр.) и 2а (ЦП-контр.) в T2 с T3

№ заплыва	T2 Группа 1 (ФП), n = 40	T3 Группа 1а (ФП-контр.), n = 16	T2 Группа 2 (ЦП), n = 20	T3 Группа 2а (ЦП-контр.), n = 10
1	14,7 [7,9; 25,4]	12,2 [7,2; 20,3]	25,0 [20,0; 44,9]	25,2 [17,5; 45,7]
20	2,9 [2,2; 4,4]	5,0 [4,1; 5,8]*	4,0 [3,5; 5,1]	5,7 [4,7; 6,0]*

T-критерий Уилкоксона: \* —  $p < 0,05$  (T3 (ФП-контр.)–T2 (ФП); T3 (ЦП-контр.)–T2 (ЦП)).

**Таблица 6.** Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс в группах 1 (ФП) (подгруппах 1а (ФП-контр.) и 1б (ФП-леч.)) и 2 (ЦП) (подгруппах 2а (ЦП-контр.) и 2б (ЦП-леч.)) в T2 с T3

№ заплыва	T2 Группа 1 (ФП), n = 40	T3 Группа 1а (ФП-контр.), n = 16	T3 Группа 1б (ФП-леч.), n = 24	T2 Группа 2 (ЦП), n = 20	T3 Группа 2а (ЦП-контр.), n = 10	T3 Группа 2б (ЦП-леч.), n = 10
1	14,7 [7,9;25,4]	12,2 [7,2;20,3]	13,7 [8,1;22,0]	25,0 [20,0;44,9]	25,2 [17,5;45,7]	17,3 [14,3;23,2]
20	2,9 [2,2;4,4]	5,0 [4,1;5,8]*	2,3 [2,0;4,7]*	4,0 [3,5;5,1]	5,7 [4,7;6,0]**	3,0 [1,9;3,6]**

U-критерий Манна–Уитни: \* —  $p = 0,011$  (T3 (ФП-леч.)–T3 (ФП-контр.)); \*\* —  $p = 0,002$  (T3 (ЦП-леч.)–T3 (ЦП-контр.))

**Таблица 7.** Сравнительная оценка динамики изменения показателей контрольного запыла у лабораторных крыс в Т1 и Т2

Показатель	Т 1 (n = 70)	Т 2 Группа 1 (ФП) (n = 40)	Т 2 Группа 2 (ЦП), n = 20	Т 2 Группа 3 (контр.), n = 10
ОДПК (м)	18,7 [17,3; 21,7]	15,3 [13,7; 16,9]*	14,3 [13; 15,3]***	20,4 [18,5; 23,4]***, ****
КВхЦС	5,0 [5,0; 6,0]	4,0 [4,0; 5,0]*	4,0 [4,0; 4,5]*	7,0 [7,0; 8,0]***, ****
КВыхЦС	5,0 [5,0; 6,0]	4,0 [4,0; 5,0]*	4,0 [4,0; 4,0]*	7,0 [6,0; 8,0]***, ****
ОВЦС (с)	16,5 [14,2; 20,8]	13,7 [11,6; 16,3]*	13,5 [11,8; 14,0]*	24,0 [21,6; 26,8]***, ****
КВхСНП	2,0 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]*	1,0 [1,0; 1,0]**	3,5 [3,0; 4,0]***, ****
КВыхСНП	2,0 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]*	1,0 [1,0; 1,0]**	3,5 [3,0; 4,0]***, ****
ОВСНП (с)	1,6 [1,2; 2,2]	0,9 [0,5; 1,5]*	0,6 [0,5; 0,7]*	2,6 [2,3; 1,0]***, ****

T-критерий Уилкоксона: \* —  $p < 0,05$  (Т2–Т1). U-критерий Манна–Уитни: \*\* —  $p = 0,033$  (Т2 (ЦП)–Т2 (ФП)); \*\*\* —  $p < 0,0001$  (Т2 (контр.)–Т2 (ФП)); \*\*\*\* —  $p < 0,0001$  (Т2 (контр.)–Т2 (ЦП)).

**Таблица 8.** Сравнительная оценка динамики изменения показателей контрольного запыла у лабораторных крыс третьей группы

Показатель	Т1 (n = 70)	Т2 (n = 10)	Т3 (n = 10)
ОДПК (м)	18,7 [17,3; 21,7]	20,4 [18,5; 23,4]*	21,8 [19,5; 24,6]
КВхЦС	5,0 [5,0; 6,0]	7,0 [7,0; 8,0]*	8,5 [8,0; 10,0]*
КВыхЦС	5,0 [5,0; 6,0]	7,0 [6,0; 8,0]*	8,0 [8,0; 9,0]*
ОВЦС (с)	16,5 [14,2; 20,8]	24,0 [21,6; 26,8]*	30,3 [29,4; 31,8]*
КВхСНП	2,0 [2,0; 3,0]	3,5 [3,0; 4,0]*	5,0 [5,0; 5,0]*
КВыхСНП	2,0 [2,0; 3,0]	3,5 [3,0; 4,0]*	5,0 [5,0; 5,0]*
ОВСНП (с)	1,6 [1,2; 2,2]	2,6 [2,0; 3,1]*	3,0 [2,9; 3,2]*

T-критерий Уилкоксона: \* —  $p < 0,05$  (Т2–Т1, Т3–Т2).

**Таблица 9.** Сравнительная оценка динамики изменения показателей контрольного запыла у лабораторных крыс с ФП в Т2 и Т3

Показатель	Т2 Группа 1 (ФП), n = 40	Т2 Группа 2 (ЦП), n = 20	Т3 Группа 1а (ФП–контр.), n = 16	Т3 Группа 1б (ФП–леч.) n = 24
ОДПК (м)	15,3 [13,7; 16,9]	14,3 [13,0; 15,3]	15,8 [10,5; 18,3]	17,7 [15,5; 18,8]
КВхЦС	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,5]	6,0 [5,0; 6,0]*	7,0 [6,0; 7,5]*
КВыхЦС	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	5,0 [5,0; 6,0]*	7,0 [6,0; 7,0]*
ОВЦС (с)	13,7 [11,6; 16,3]	13,5 [11,8; 14,0]	22,3 [20,8; 24,7]*	26,4 [23,2; 30,3]*
КВхСНП	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 2,0]	3,0 [2,5; 4,0]*
КВыхСНП	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 2,0]	3,0 [2,5; 4,0]*
ОВСНП (с)	0,9 [0,5; 1,5]	0,6 [0,5; 0,7]	0,7 [0,5; 1,2]	2,3 [1,8; 2,8]*

T-критерий Уилкоксона: \* —  $p < 0,05$  (Т3 (ФП–леч.)–Т2 (ФП); Т3 (ФП–контр.)–Т2 (ФП); Т3 (ФП–контр.)–Т2 (ЦП)).

динамики изменения показателей контрольного запыла в Т2 и Т3 после окончания терапии БИЦ. В результате в опытной подгруппе 1б (ФП–леч.) отмечалось статистически значимое увеличение таких показателей, как КВхЦС, КВыхЦС, ОВЦС, КВхСНП, КВыхСНП и ОВСНП ( $p < 0,001$ ), в то время как в контрольной подгруппе 1а (ФП–контр.) регистрировалось повышение только КВхЦС, КВыхЦС, ОВЦС ( $p = 0,005$ ), а в показателях КВхСНП, КВыхСНП и ОВСНП статистически значимых различий не наблюдалось. Сравнительная оценка динамики указанных показателей приведена в табл. 9.

Такое же исследование проводилось у животных группы 2 (ЦП). В опытной подгруппе 2б (ЦП–леч.) наблюдалось статистически значимое увеличение КВхЦС, КВыхЦС, ОВЦС, КВхСНП, КВыхСНП и ОВСНП ( $p < 0,001$ ), при этом в контрольной подгруппе 2а (ЦП–контр.) статистически значимых изменений данных показателей не отмечено. Это позволило сделать вывод, что степень выраженности когнитивных нарушений при ЦП была выше, чем у животных с ФП, и, вероятно, требует более длительной коррекции БИЦ. Сравнительная оценка динамики изменения показателей контрольного запыла у лабораторных крыс группы 2 (ЦП) в Т2 и Т3, приведена в табл. 10.

**Таблица 10.** Сравнительная оценка динамики изменения показателей контрольного заплыва у лабораторных крыс с ЦП в Т2 и Т3

Показатель	Т2 Группа 1 (ФП), n = 40	Т2 Группа 2 (ЦП), n = 20	Т3 Группа 2а (ЦП-контр.), n = 10	Т3 Группа 2б (ЦП-леч.), n = 10
ОДПК (м)	15,3 [13,7; 16,9]	14,3 [13,0; 15,3]	13,8 [11,9; 15,1]	17,3 [14,3; 17,9]
КВхЦС	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,5]	4,0 [4,0; 5,0]*	6,5 [6,0; 8,0]*
КВыхЦС	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	4,0 [4,0; 5,0]*	6,0 [6,0; 7,0]*
ОВЦС (с)	13,7 [11,6; 16,3]	13,5 [11,8; 14,0]	14,2 [12,8; 15,3]*	22,5 [19,8; 25,4]*
КВхСНП	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]*	3,0 [2,0; 3,0]*
КВыхСНП	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]*	3,0 [2,0; 3,0]*
ОВСНП (с)	0,9 [0,5; 1,5]	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 1,2]*	1,7 [1,2; 2,1]*

Т-критерий Уилкоксона: \* —  $p < 0,05$  (Т3 (ЦП-леч.)–Т2 (ЦП); Т3 (ЦП-контр.)–Т2 (ЦП); Т3 (ЦП-контр.)–Т2 (ФП)).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты применения БИЦ в течение 4 нед у лабораторных животных с индуцированным тяжелым фиброзом и циррозом печени приводило к длительно сохраняющемуся уменьшению выраженности фибротических изменений в печеночной ткани, а также к регрессии цирроза печени у крыс. Данные изменения сопровождались временным, статистически значимым снижением активности АЛТ в сыворотке крови только на фоне проводимой терапии. При этом увеличение активности АЛТ через 4 нед после окончания курса терапии БИЦ, вероятно, свидетельствовало о необходимости более длительного назначения исследуемого препарата на поздних стадиях хронических диффузных заболеваний печени.

Также стоит отметить, что в контрольной группе, которой не проводилась индукция тяжелого ФП и ЦП, параметры, свидетельствующие о развитии когнитивных нарушений, показывали положительную динамику, что говорит о развитии у крыс данной группы памяти и пространственной ориентации.

В группах крыс с индуцированным тяжелым ФП и ЦП отмечены признаки нарушений когнитивных функций, которые проявлялись в виде нарушений памяти и пространственного ориентирования, что подтверждалось увеличением ВОСП при прохождении тренировочного комплекса и уменьшением КВхЦС, КВыхЦС, ОВЦС, КВхСНП, КВыхСНП и ОВСНП при проведении контрольного

комплекса. Полученные данные указывают на развитие у крыс признаков энцефалопатии на фоне индукции тяжелого ФП и ЦП. При этом в группе с ЦП когнитивные нарушения были выражены в большей степени, чем у группы с ФП.

Применение БИЦ в течение 4 нед приводило к регрессу когнитивных нарушений у крыс данных подгрупп, о чем свидетельствовало улучшение оцениваемых показателей при выполнении контрольного комплекса в ВЛМ со скрытой платформой, что может быть обусловлено уменьшением выраженности воспалительных изменений в ткани печени на фоне проводимой терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 247 от 26.01.2021).

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Козлов К.В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в Военно-медицинских учреждениях: дис. ... докт. мед. наук. СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова, 2016. 347 с.
3. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С (1 генотип) в России: затраты и эффективность // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 1. С. 91–98.
4. Чуланов В.П., Исаков В.А., Жданов К.В., и др. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического вирусного гепатита С // Инфекционные болезни. 2018. Т. 16, № 1. С. 5–14. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14
5. Шестакова Л.Д., Попович Л.Д., Потапчик Е.Г., Блохина Н.П. Возможный социально-экономический эффект от внедрения инновационной технологии лечения хронического гепатита С

- в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. № 2. С. 15–22.
6. Эсауленко Е.В., Сухорук А.В., Ганченко Р.А. Оценка эффективности затрат на противовирусную терапию хронического вирусного гепатита С (1 генотип) у пациентов с циррозом печени // Инфекционные болезни. 2017. Т. 15, № 1. С. 55–60. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-1-55-60
  7. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus // *Clinical Microbiology and Infection*. 2011. Vol. 17, No. 2. P. 107–115. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x
  8. Жданов К.В., Захаренко С.М., Гусев Д.А., и др. Особенности микроэкологии кишечника у больных циррозом печени // Лечение и профилактика. 2012. № 3 (4). С. 36–49.
  9. Захаренко С.М. Роль микробиоты в жизни человека и перспективы профилактического применения пробиотиков // Медицинский совет. 2017. № 15. С. 61–67. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-15-61-67
  10. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тertyчный А.С., и др. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25, № 6. С. 5–17.
  11. Ковеленов А.Ю., Лобзин Ю.В., Светлов В.Н. Новые возможности клинического применения перфторорганических соединений. Эффективность перфторана в терапии тяжелых форм вирусных гепатитов // MEDLINE.RU. Российский биомедицинский журнал. 2004. Т. 5. С. 86.
  12. Кузьмина Т.Ю., Тихонова Е.П., Тихонова Ю.С., и др. Отечественные интерфероны в лечении хронического гепатита С // Инфекционные болезни. 2015. Т. 13, № S1. С. 184.
  13. Лобзин Ю.В., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В. Возможности и перспективы лечения хронического гепатита С у детей и взрослых (обзор литературы) // Медицина экстремальных ситуаций. 2015. № 2 (52). С. 8–16.
  14. Сукачев В.С. Оценка морфофункционального состояния тонкой кишки у больных хроническим гепатитом С: дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова, 2012. 106 с.
  15. Эсауленко Е.В., Сухорук А.В., Иванова Н.В. Возможности элиминации парантеральных вирусных гепатитов на территории Российской Федерации и Северо-Западного федерального округа. В сб.: Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации. Сборник научных статей по материалам научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого / Под ред. В.Р. Вебера, Р.А. Сулиманова. Новгород, 2018. С. 230–233.
  16. Жданов К.В., Саулевич А.В., Козлов К.В., и др. Применение бициклола в терапии тяжелого фиброза печени: экспериментальное обоснование // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 5. С. 93–100. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-93-100
  17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 4. С. 71–102.
  18. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., et al. Hepatic encephalopathy in Chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver // *Hepatology*. 2014. Vol. 60, No. 2. P. 715–735. DOI: 10.1002/hep.27210
  19. Куртуков М.В. Дисбиоз кишечника у больных вирусными циррозами печени с печеночной энцефалопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2016. 22 с.
  20. Саулевич А.В. Клинико-экспериментальное обоснование коррекции дисбиоза кишечника у больных вирусными циррозами печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2019. 18 с.
  21. Бедарев А.В., Черненко М.Г. Применение пункционной биопсии печени у крыс с целью изучения заболеваний печени // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2018. Т. 37, № S1–1. С. 59–62.
  22. Жданов К.В., Саулевич А.В., Карев В.Е., и др. Сравнительная оценка эффективности применения аспирационной и автоматической систем для перкутанной биопсии печени у экспериментальных крыс // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 2 (66). С. 96–101.
  23. Скуратов А.Г. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 9. С. 37–40.
  24. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 1996. Vol. 24, No. 2. P. 289–293. DOI: 10.1002/hep.510240201
  25. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // *Hepatology*. 1994. Vol. 19, No. 6. P. 1513–1520.
  26. Ивлиева А.Л., Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А., Демин В.А. Методические особенности применения водного лабиринта Морриса для оценки когнитивных функций животных // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 102, № 1. С. 3–17.
  27. Чернюк Д. П., Большакова А.В., Власова О.Л., Безпрозванный И.Б. Возможности и перспективы поведенческого теста «водный лабиринт Морриса» // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2021. Т. 107, № 3. С. 267–287. DOI: 10.31857/S0869813921030043
  28. Морозов С.В., Исаков В.А., Каганов Б.С. Современные методы неинвазивной оценки выраженности фиброза печени // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7, № 4. С. 44–49.
  29. Карев В.Е. Клинические и иммуноморфологические аспекты патогенеза хронической HBV- и HCV-инфекции: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2016. 22 с.
  30. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза: руководство. 2-е изд., доп. и испр. СПб.: Сотис, 2002. 346 с.
  31. Цинзерлинг В.А., Эсауленко Е.В., Карев В.Е., и др. Клинико-морфологические сопоставления при оккультном гепатите В // Архив патологии. 2017. Т. 79, № 6. С. 8–13. DOI: 10.17116/ptol20177968-13
  32. Jocelyn H., Bruce-Gregorios M.D. Histopathologic techniques. Philippines: Good Will Bookstore, 1974. 600 p.
  33. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*. 1981. Vol. 1, No. 5. P. 431–435. DOI: 10.1002/hep.1840010511
  34. Morris R. Spatial localization does not require the presence of local cues // *Learning and motivation*. 1981. Vol. 12. P. 239–260. DOI: 10.1016/0023-9690(81)90020-5
  35. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat // *Journal of Neuroscience Methods*. 1984. Vol. 11, No. 1. P. 47–60. DOI: 10.1016/0165-0270(84)90007-4
  36. Сюрин В.Н., Белоусова Р.В., Соловьев Б.В., и др. Методы лабораторной диагностики вирусных болезней животных: справочник. М.: Агропромиздат, 1986. 351 с.

## REFERENCES

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Kozlov KV. *Khronicheskiye virusnyye gepatity: klinika, diagnostika, lecheniye, nablyudeniye i ekspertiza v Voyenno-meditsinskikh uchrezhdeniyakh* [dissertation]. Saint Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy Publishing House; 2016. 347 p. (In Russ.)
3. Rudakova AV, Gusev DA, Uskov AN, Lobzin YuV. Antiviral therapy in chronic hepatitis C (g1) in Russia: cost and effectiveness. *Journal Infectology*. 2015;7(1):91–98. (In Russ.)
4. Chulanov VP, Isakov VA, Zhdanov KV. Interim results of the international multicenter prospective observational study to evaluate the epidemiology, humanistic and economic outcomes of treatment for chronic hepatitis C virus (HCV) (Mosaic). 2018;16(1):5–14. (In Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14
5. Shestakova IV, Popovich LD, Potapchik EG, Blokhina NP. Possible socioeconomic effect of the introduction of innovative treatment technology for chronic hepatitis C in Russia. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2016;(2):15–22. (In Russ.)
6. Esaulenko EV, Sukhoruk A, Ganchenko RA. Evaluation of the cost-effectiveness of antiviral therapy for chronic viral hepatitis C (genotype 1) in patients with liver cirrhosis. *Infectious Diseases*. 2017;15(1):55–60. (In Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2017-1-55-60
7. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(2):107–115. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x
8. Zhdanov KV, Zakharenko SM, Gusev DA, et al. The characteristics of micro-ecology of intestine in patients with hepatocirrhosis. *Lechenie i profilaktika*. 2012;(3 (4)):36–49. (In Russ.)
9. Zakharenko SM. Role of microbiota in human life and the prospects for the preventive use of probiotics. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(15):61–67. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2017-15-61-67
10. Ivashkin VT, Shifrin OS, Tertychny AS, et al. Clostridium difficile-associated disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):5–17. (In Russ.)
11. Kovelonov AY, Lobzin YuV, Svetlov VN. New possibilities of clinical application of perfluoroorganic compounds. The effectiveness of perftoran in the treatment of severe forms of viral hepatitis. *MEDLINE.RU. Russian biomedical journal*. 2004;5:86. (In Russ.)
12. Kuzmina TYu, Tikhonova EP, Tikhonova YuS, et al. Domestic interferons in the treatment of chronic hepatitis C. *Infectious Diseases*. 2015;13(S1):184. (In Russ.)
13. Lobzin YuV, Goryacheva LG, Rogozina NV. Capabilities and perspectives of chronic hepatitis C treatment in children and adults. *Extreme Medicine*. 2015;(2(52)):8–16. (In Russ.)
14. Sukachev VS. *Otsenka Morfofunktsional'nogo sostoyaniya tonkoy kishki u bol'nykh khronicheskim gepatitom S* [dissertation]. Saint Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy Publishing House; 2012. 106 p.
15. Esaulenko EV, Sukhoruk AV, Ivanova NV. Possibilities of elimination of parenteral viral hepatitis in the territory of the Russian Federation and the Northwestern Federal District. In: Weber V.R., Sulimanov R.A., eds. *Topical issues of fundamental, clinical medicine and pharmacy*. Collection of scientific articles based on the materials of the scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 25<sup>th</sup> anniversary of the Institute of Medical Education of Novgorod State University named after Yaroslav the Wise. 2018. P. 230–233. (In Russ.)
16. Zhdanov KV, Saulevich AV, Kozlov KV, et al. The use of bicyclol in the treatment of severe liver fibrosis: experimental rationale. *Journal Infectology*. 2020;12(5):93–100. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-93-100
17. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: clinical guidelines of the russian scientific liver society and russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.)
18. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in Chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715–735. DOI: 10.1002/hep.27210
19. Kurtukov MV. *Disbioz kishchnika u bol'nykh virusnymi tsirroзами pečeni s pechenochnoy entsefalopatiyey* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2016. 22 p. (In Russ.)
20. Saulevich AV. *Kliniko-eksperimental'noye obosnovaniye korrektsii disbioza kishchnika u bol'nykh virusnymi tsirroзами pečeni* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2019. 18 p. (In Russ.)
21. Bedarev AV, Chernenok MG. Application of the functional liver biopsies in rats with the purpose of research of liver diseases. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2018;37(S1–1):59–62. (In Russ.)
22. Zhdanov KV, Saulevich AV, Karev VE, et al. A comparative evaluation of the effectiveness of aspiration and automatic systems for percutaneous liver biopsy in experimental rats. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(2 (66)):96–101. (In Russ.)
23. Skuratov AG. Tetrachloromethane model of hepatitis and cirrhosis in rats. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(9):37–40. (In Russ.)
24. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289–293. DOI: 10.1002/hep.510240201
25. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513–1520.
26. Ivlieva AL, Petritskaya EN, Rogatkin DA, Demin VA. Methodical features of the application of morris water maze for estimation of cognitive functions in animals. *Russian Journal of Physiology*. 2015;102(1):3–17. (In Russ.)
27. Chernyuk DP, Bol'shakova AV, Vlasova OL, Bezprozvanny IB. Opportunities and prospects of the behavioral test "Morris water maze". *Russian Journal of Physiology*. 2021;107(3):267–287. DOI: 10.31857/S0869813921030043
28. Morozov SV, Isakov VA, Kaganov BS. Modern methods of non-invasive evaluation of the severity of hepatic fibrosis. *Infectious diseases*. 2009;7(4):44–49. (In Russ.)
29. Karev VE. *Klinicheskiye i immuno-morfologicheskiye aspekty patogeneza khronicheskoy HBV- i HCV-infektsii* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2016. 22 p. (In Russ.)
30. Tsinzerling AV, Tsinzerling VA. *Modern infections: pathological anatomy and issues of pathogenesis: a guide*. 2<sup>nd</sup> ed., add. and correct. Saint Petersburg: Sotis Publisher; 2002. 346 p.
31. Tsinzerling VA, Esaulenko EV, Karev VE, et al. Clinical and morphological correlations in occult hepatitis B. *Arkhiv Patologii*. 2017;79(6):8–13. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol20177968-13
32. Jocelyn H, Bruce-Gregorios MD. *Histopathologic techniques*. Philippines: Good Will Bookstore; 1974. 600 p.

- 33.** Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5): 431–435. DOI: 10.1002/hep.1840010511
- 34.** Morris R. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and motivation*. 1981;12:239–260. DOI: 10.1016/0023-9690(81)90020-5

- 35.** Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*. 1984;11(1):47–60. DOI: 10.1016/0165-0270(84)90007-4
- 36.** Syurin VN, Belousova RV, Solovyov BV, et al. *Methods for laboratory diagnosis of animal viral diseases*. Directory. Moscow: Agropromizdat Publisher; 1986. 351 p. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Максим Геннадьевич Черненко**, курсант 6 курса 3 факультета; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: maksim.chernenok090@yandex.ru

**Андрей Валерьевич Саулевич**, канд. мед. наук, доцент; Author ID: 884912; eLibrary SPIN: 9356-8410; e-mail: saulevich\_andrei@mail.ru

**Константин Валерьевич Жданов**, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор; Author ID: 552852; eLibrary SPIN: 7895-2075; e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

**Юрий Федорович Захаркив**, канд. мед. наук, доцент; Author ID: 325572; eLibrary SPIN: 6541-9803; e-mail: zufbiology@gmail.com

**Константин Вадимович Козлов**, докт. мед. наук, профессор; Author ID: 695979; eLibrary SPIN: 7927-9076; e-mail: kosttiak@mail.ru

**Виталий Сергеевич Сукачев**, канд. мед. наук; Author ID: 869469; eLibrary SPIN: 4140-6250; e-mail: dr.sukachev@gmail.com

**Сергей Михайлович Захаренко**, канд. мед. наук, доцент; Author ID: 325540; eLibrary SPIN: 7189-2392; e-mail: zsm1@mail.ru

**Руслан Маратович Мухтаров**, адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний); Author ID: 1042063; eLibrary SPIN: 1005-6881; e-mail: kadetokk1@yandex.ru

**Вадим Евгеньевич Карев**, докт. мед. наук; Author ID: 788381; eLibrary SPIN: 7503-3253; e-mail: vadimkarev@yandex.ru

**Тимофей Васильевич Гаврилюк**, адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний); Author ID: 1142456; eLibrary SPIN: 9515-3727; e-mail: Gtv-25@mail.ru

**Константин Сергеевич Иванов**, докт. мед. наук, профессор; Author ID: 882347; eLibrary SPIN: 6281-1920; e-mail: saulevich\_andrei@mail.ru

**Юрий Иванович Ляшенко**, докт. мед. наук, профессор; Author ID: 882349; eLibrary SPIN: 5404-0988; e-mail: saulevich\_andrei@mail.ru

**Сергей Сергеевич Жабров**, канд. мед. наук; Author ID: 877447; eLibrary SPIN: 7755-7210; e-mail: dr.sukachev@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**\*Maksim G. Chernenok**, cadet of the 6th year of the 3<sup>rd</sup> faculty; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; e-mail: maksim.chernenok090@yandex.ru

**Andrey V. Saulevich**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; Author ID: 884912; eLibrary SPIN: 9356-8410; e-mail: saulevich\_andrei@mail.ru

**Konstantin V. Zhdanov**, corresponding member of RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; Author ID: 552852; eLibrary SPIN: 7895-2075; e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

**Yuriy F. Zakharkiv**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; Author ID: 325572; eLibrary SPIN: 6541-9803; e-mail: zufbiology@gmail.com

**Konstantin V. Kozlov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; eLibrary SPIN: 7927-9076; Author ID: 695979; e-mail: kosttiak@mail.ru

**Vitaliy S. Sukachev**, M.D., Ph.D. (Medicine); Author ID: 869469; eLibrary SPIN: 4140-6250; e-mail: dr.sukachev@gmail.com

**Sergey M. Zakharenko**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; Author ID: 325540; eLibrary SPIN: 7189-2392; e-mail: zsm1@mail.ru

**Ruslan M. Mukhtarov**, Adjunct of the Infectious Diseases Department (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases); Author ID: 1042063; eLibrary SPIN: 1005-6881; e-mail: kadetokk1@yandex.ru

**Vadim E. Karev**, M.D., D.Sc. (Medicine); Author ID: 788381; eLibrary SPIN: 7503-3253; e-mail: vadimkarev@yandex.ru

**Timofey V. Gavrilyuk**, Adjunct of the Infectious Diseases Department (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases); Author ID: 1142456; eLibrary SPIN: 9515-3727; e-mail: Gtv-25@mail.ru

**Konstantin S. Ivanov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; Author ID: 882347; eLibrary SPIN: 6281-1920; e-mail: saulevich\_andrei@mail.ru

**Yuriy I. Lyashenko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; Author ID: 882349; eLibrary SPIN: 5404-0988; e-mail: saulevich\_andrei@mail.ru

**Sergey S. Zhabrov**, M.D., Ph.D. (Medicine); Author ID: 877447; eLibrary SPIN: 7755-7210; e-mail: dr.sukachev@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104819>

Научная статья

# Основные вехи создания, становления и последующего развития Военно-научного общества курсантов и слушателей Военно-медицинской академии

В.В. Салухов, Д.В. Овчинников, И.Г. Куренкова, Т.Г. Шарыпова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова — основной центр профессиональной подготовки военных врачей Министерства обороны Российской Федерации. В ее стенах трудились великие русские ученые, такие как Н.И. Пирогов, И.М. Сеченов, С.П. Боткин, В.В. Пашутин, И.П. Павлов, В.М. Бехтерев. Многие ее ученые, внесшие огромный вклад в отечественную и мировую медицинскую науку, начали свою научную деятельность в студенческие годы. Глубокие профессиональные знания, любовь к профессии всегда отличали воспитанников академии. Эти замечательные качества особенно ярко проявлялись в период войн, эпидемий, других социальных потрясений. Руководство академии, профессорско-преподавательский состав всегда поддерживали стремление учащихся к научным исследованиям. Знаковое событие — создание кружка теоретической медицины в 1910 г. под патронажем Конференции академии. В течение почти полувека (с 1910 г.) и на различных кафедрах академии работала Школа научных обществ, которая вовлекала ее слушателей в научную деятельность. Формальной датой создания Военно-научного общества курсантов и слушателей академии в его нынешнем виде считается 1950 г. (приказ начальника академии № 812 от 16 августа 1950 г.). Военно-научная деятельность слушателей и курсантов является формой самостоятельной работы, направленной на приобретение глубоких и прочных знаний в военно-профессиональной деятельности. Она тесно связана с образовательным процессом и находится в русле научной работы кафедр и исследовательских подразделений академии. Слушатели разрабатывают индивидуальные научные темы, а на заседаниях кружков обсуждаются выполненные работы, актуальные медицинские проблемы. Лучшие работы заслушиваются на ежегодно проводимых конференциях слушателей. В последние годы уровень научной деятельности слушателей всех курсов и всех факультетов заметно повысился. В распоряжении учащихся новейшее медицинское оборудование, обширный клинический материал, электронно-вычислительная техника для сложной математической обработки научных материалов, помощь преподавателей, богатое наследие научных медицинских школ. В настоящее время Военно-научное общество курсантов и слушателей академии является эффективной кузницей кадров для поддержания научного потенциала академии и развития ее научных школ.

**Ключевые слова:** Военно-медицинская академия; Военно-научное общество курсантов и слушателей академии; научно-исследовательская деятельность; научные конференции слушателей; научные медицинские школы; слушательское научное общество; студенческие научные кружки.

## Как цитировать:

Салухов В.В., Овчинников Д.В., Куренкова И.Г., Шарыпова Т.Г. Основные вехи создания, становления и последующего развития Военно-научного общества курсантов и слушателей Военно-медицинской академии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 217–227. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104819>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104819>

Research Article

# The main milestones of the creation, formation and subsequent development of the military scientific society of cadets and trainees Military Medical Academy

Vladimir V. Salukhov, Dmitrii V. Ovchinnikov, Irina G. Kurenkova, Tatyana G. Sharypova

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The Kirov Military Medical Academy is the main training center for military doctors of the Ministry of Defense of the Russian Federation. Great Russian scientists worked within the walls of the Academy: N.I. Pirogov, I.M. Sechenov, S.P. Botkin, V.V. Pashutin, I.P. Pavlov, V.M. Bekhterev. Many scientists of the Military Medical Academy, who have made a huge contribution to domestic and world medical science, began their scientific activities in their student years. Deep professional knowledge and love for the profession have always distinguished the students of the Military Medical Academy. These remarkable qualities were especially vividly manifested during wars, epidemics, and other social upheavals. The command of the Academy, the teaching staff have always supported the students' desire for scientific research. A landmark event was the creation of the Theoretical medicine circle in 1910 under the patronage of the Academy Conference. For almost half a century of history (since 1910), with varying intensity, there was a School of Scientific Societies at the Academy and at various departments, which involved its students in scientific activities. The formal date of establishment of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov "Military Scientific Society of cadets and trainees of the Academy" in its current form is 1950 (order of the Head of the Academy No. 812 of August 16, 1950). Military scientific activity of trainees and cadets is a form of independent work aimed at acquiring deep and solid knowledge in military professional activities. It is closely connected with the educational process and is in line with the scientific work of the departments and research units of the Academy. Students develop individual scientific topics, and at the meetings of the circles the completed works and current medical problems are discussed. The best works are heard at the annual conferences of listeners. In recent years, the level of scientific activity of students of all courses and all faculties has increased markedly. Students have at their disposal the latest medical equipment, extensive clinical material, electronic computing technology in complex mathematical processing of scientific materials, the help of teachers, the rich heritage of scientific medical schools. At present, the "Military Scientific Society of cadets and trainees of the Academy" of the Military Medical Academy is an effective forge of personnel to maintain the scientific potential of the Academy and the development of its scientific schools.

**Keywords:** scientific conferences of trainees; scientific medical schools; scientific society of cadets and trainees; Military Medical Academy; research activities; student scientific society; student scientific circles.

## To cite this article:

Salukhov VV, Ovchinnikov DV, Kurenkova IG, Sharypova TG. The main milestones of the creation, formation and subsequent development of the military scientific society of cadets and trainees Military Medical Academy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):217–227. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104819>

Received: 13.03.2022

Accepted: 03.04.2022

Published: 30.06.2022

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (ВМедА) — старейшая среди военных академий и медицинских вузов страны — является ведущим научно-методическим центром в области военной медицины, основным высшим военно-медицинским учебным заведением и ведущим лечебным учреждением военно-медицинской службы Министерства обороны Российской Федерации. ВМедА — основной центр профессиональной подготовки военных врачей [1–3].

Заслуженную славу ВМедА создали выдающиеся ученые, замечательные клиницисты и организаторы здравоохранения, талантливые педагоги — основатели известных во всем мире научных школ.

В стенах академии работал великий русский хирург Н.И. Пирогов, с именем которого связана целая эпоха в развитии медицинской науки, практики и образования. «Отец русской физиологии» И.М. Сеченов разработал естественно-научное материалистическое направление в психологии. Труды С.П. Боткина открыли новый этап в развитии клинической медицины. Лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины И.П. Павлов создал учение об условных рефлексах, что явилось огромным вкладом в мировую науку. Выдающийся невролог и психиатр В.М. Бехтерев был организатором психиатрической службы в России. Молодой хирург Н.С. Коротков обесмертил свое имя открытием метода неинвазивного измерения кровяного давления. И это далеко не полный список заслуженных ученых старейшего учебного заведения. ВМедА всегда занимала и продолжает занимать особое место в развитии медицинской науки, и в первую очередь в подготовке военно-медицинских кадров [1, 4, 5].

В XVIII в. Императорская медико-хирургическая (с 1881 г. — военно-медицинская) академия, получив право «объять все части врачебной науки» и фактически приобретя статус академии медицинских наук, стала триггером научных медицинских исследований в стране. Однако научная работа носила разрозненный индивидуальный характер. Ни Конференция, ни президент академии не осуществляли планирование и направление проводимых научных исследований. Все определялось исключительно научными интересами отдельных профессоров, да и сама научно-исследовательская база к этому времени еще не сформировалась [6–8].

Многие профессора академии, стремясь подготовить себе научную смену, привлекали к научной работе талантливых учеников. Профессор Медико-хирургической академии, превосходный клиницист, лейб-медик, основатель «Военно-медицинского журнала» Ф.Ф. Гейрот организовал в терапевтической клинике еженедельные диспуты между студентами на темы, предложенные конференцией академии (1822). К.К. Зейдлиц, профессор кафедры внутренних болезней, говорил, что «задачей преподавателя, профессора является возбудить идеи у окружающих и заставить их самих думать». Профессор Э.Э. Эйхвальд — руководитель кафедры госпитальной терапии, писал:

«Все мы учимся, и неизвестно, кому чтения наши приносят более пользы — нам или нашим слушателям. Беседы с молодыми людьми, их страстная любовь к науке, святая их вера в будущность последней всегда были для меня источником самого возвышенного наслаждения» [1, 9].

Стремление к глубоким знаниям, любовь к профессии всегда отличали питомцев *Alma mater*. Часть студентов академии не были удовлетворены обязательным объемом информации, которую они получали на лекциях и учебных занятиях. Желание углубить свои знания по избранному предмету или принять участие в научных исследованиях приветствовалось прогрессивными профессорами большинства кафедр. Чаще всего эти занятия сводились к участию в операциях профессоров или их помощников, выполнению обязанностей ординаторов в клиниках, ведению наиболее тяжелых и сложных в диагностическом плане больных.

В 1847 г. была сделана попытка присуждать золотые и серебряные медали за написание в последний год обучения «научных рассуждений» на заданную конференцией тему. Сочинения предоставлялись конференции под девизом, без имени автора. Многие «рассуждения» представляли собой обзор литературы по трактуемому вопросу. В некоторых работах излагались собственные наблюдения авторов и делались соответствующие выводы. Этот способ присуждения медалей просуществовал всего несколько лет, и уже в 1852 г. был восстановлен старый способ награждения, предусмотренный «Уставом Академии» 1835 г., т. е. за успехи в учебе [6, 10].

С приходом в академию С.П. Боткина (1860 г.) студенты стали чаще привлекаться к научной работе. Среди 45 подготовленных им профессоров были и такие, научная деятельность которых началась еще в студенческие годы (Н.Я. Чистович, В.Н. Сиротинин, М.В. Яновский, Ю.Т. Чудновский, Л.В. Попов и др.). Однако в целом этот период характеризовался отсутствием какой-либо организации, системы в научно-исследовательской работе слушателей.

Многие известные ученые — гордость отечественной медицины — в студенческие годы проводили свои первые научные изыскания в клиниках и на кафедрах академии: И.П. Павлов, В.М. Бехтерев, В.В. Пашутин, Н.П. Кравков, Л.А. Орбели, Е.Н. Павловский, В.Н. Тонков, Н.Н. Аничков, С.С. Гирголав, В.А. Оппель, В.Н. Шевкуненко, А.В. Мельников, М.С. Маслов, В.И. Воячек и др. [1, 4]. Е.Н. Павловский так охарактеризовал значение научно-исследовательской работы учащихся в их дальнейшей деятельности: «Как это бывает часто в жизни ученого, первая научная работа — первая любовь, определяет направление всей последующей деятельности формирующегося и определившегося позднее ученого» (цит. по П. Яблокову) [11].

Во второй половине, и особенно в конце XIX столетия, студенты начинают принимать более активное участие в научных исследованиях. Этому способствовало утверждение «Положением о Медико-хирургической академии» (1869) нового порядка присуждения золотых

и серебряных медалей за представленные конференции научные исследования, выполненные в последний год учебы. Эта мера была принята для «поощрения студентов к ученым занятиям». Она привела к существенному увеличению количества студентов, участвующих в научных исследованиях [6, 10].

Чаще всего это был какой-либо небольшой раздел темы, разрабатываемой кафедрой, с освоением определенных методик и приобретением студентами опыта научно-исследовательской работы. Углубленное изучение техники лабораторных (клинических, биохимических, бактериологических, гистологических) методик способствовало приобретению навыков экспериментальных исследований. Кроме того, учащиеся часто привлекались к участию в различных экспедициях, отрядах по борьбе с инфекциями [6].

Каждый учащийся академии мог заниматься научной работой на избранной им кафедре. Тему исследования студенты могли выбирать сами, требовалось лишь согласие руководителя кафедры. Как правило, темы студенческих работ находились в русле основных направлений научно-исследовательской деятельности кафедры. Руководили студенческими «изысканиями» опытные преподаватели. Эксперименты проводились учащимися в свободное от занятий время (рис. 1).

Законченные работы в виде статьи или доклада выходили под именем основного исследователя. Соавторство не приветствовалось [2, 6, 10]. Научно-исследовательская деятельность студентов поощрялась руководством академии. С 1881 г. в академии стали проводиться конкурсы на лучшую студенческую научную работу. Победители награждались золотыми и серебряными медалями, именными подарками, денежными премиями. Среди награжденных были И.П. Павлов, Е.Н. Павловский, Л.А. Орбели, В.Н. Тонков, А.В. Мельников, Н.Н. Аничков, В.Н. Шевкуненко, Э.А. Гранстрем, В.П. Осипов и др. [6, 10].

Студенческие работы, имевшие научную и практическую ценность, публиковались в приложениях к «Протоколам заседаний Конференции Академии», «Известиях Императорской Военно-медицинской академии», медицинских журналах («Архив биологических наук», «Больничная газета Боткина», «Врач», «Журнал Русского общества охранения народного здравия», «Неврологический вестник» и др.), выпусках трудов клиник и кафедр академии. Была достаточно распространенной и публикация статей студентов в заграничных журналах [6, 10]. Доклады студентов часто заслушивались на заседаниях научных обществ Санкт-Петербурга.

Для выпускников, получивших дипломы с отличием, существовала возможность остаться в академии для подготовки к преподавательской деятельности. Однако и в этот период единой системы в научно-исследовательской работе учащихся в академии не было. На отдельных кафедрах самостоятельно создавались научные кружки слушателей.

1869 г. стал годом создания научного кружка слушателей на кафедре кожных и венерических болезней. В 1880 г. научный кружок был создан на кафедре психиатрии. По инициативе профессора Ф.И. Пастернацкого на кафедре госпитальной терапии с 1893 г. проводились «клинические беседы», где обсуждались новости медицинской науки, результаты исследований, проводимых в клинике, демонстрировались редкие и поучительные в научно-практическом отношении больные. Вскоре «беседы» стали популярными и превратились в конференции [9].

В 1907 г. в Военном министерстве были утверждены «Правила о студенческих организациях и об устройстве студенческих собраний в стенах академии применительно к Высочайше утвержденному мнению Совета Министров». Цель документа — обеспечить полный контроль за поведением студентов, исключить их участие в общественно-политических движениях. Согласно «Правилам», студентам разрешалось «образовывать организации, преследующие цели, не противные существующим узаконениям и правилам. Уставы таких организаций утверждаются Конференцией». Разрешались публичные собрания только научного характера по предметам естествознания и медицины [12].

В ноябре 1908 г. на заседании конференции начальник академии А.Я. Данилевский сообщил, что «студенты обращаются с просьбами об устройстве кружков для осуществления различных стремлений учащихся. Для этого необходимо выработать общий устав для регулирования подобных организаций». Конференция согласилась с пожеланиями студентов и выбрала комиссию в составе профессоров В.М. Бехтерева, К.И. Шидловского и В.К. Варлиха для выработки устава студенческих кружков. В «Проекте общего устава о научно-образовательных студенческих кружках» говорилось, что студенты Императорской Военно-медицинской академии, если пожелают, могут учреждать кружки для ознакомления членов кружка с какой-либо областью знания из круга медицинских и биологических наук. Выработанный комиссией устав предусматривал основную задачу кружков — «взаимное общение студентов на почве научной медицины, усиление самообразования и проведение научной работы в области тех или иных преподаваемых в Академии отраслей знаний» [13].

В 1910 г. произошло знаковое событие — по инициативе студентов в академии под патронажем ее Конференции был создан кружок теоретической медицины. Устав кружка был утвержден Конференцией на ее заседании 29 мая 1910 г., а начало работы ввиду окончания учебного года решено было перенести на следующий учебный год. Согласно Уставу, кружок ставил своей целью «обсуждение и демонстрацию наиболее перспективных в те годы научных разработок студентов академии, интересующихся вопросами теоретической медицины, и в частности занимающихся в лабораториях по специальным вопросам».

Руководителем кружка Конференция утвердила профессора кафедры фармакологии Н.П. Кравкова — любимого студентами педагога (рис. 2). Первое заседание кружка состоялось 3 ноября 1910 г., что, по-видимому, и следует считать официальной датой начала работы научного общества слушателей в Императорской Военно-медицинской академии.

Были заслушаны доклады студентов А.А. Губаря «Ход раковой опухоли по нервным стволам» и С.С. Халатова «Паразиты пернициозной анемии». С октября 1911 по март 1912 г. было проведено 6 заседаний кружка, на которых с докладами выступили студенты М.А. Усиевич «Учение об условных рефлексах», С.В. Аничков «О действии стрихнина на лягушек», В.Д. Цинзерлинг «Рак поджелудочной железы» и др. (рис. 3). Кружок пользуется большой популярностью, около 100 студентов академии, интересующихся наукой, присутствует на одном из его заседаний [1, 6, 14–17].

В 1911 г. был организован научный кружок слушателей на кафедре академической хирургической клиники академии, который возглавил президент академии Н.А. Вельяминов [18]. Членами кружка были будущие профессора Ф.И. Валькер, А.Ю. Созон-Ярошевич, А.В. Мельников. Первым докладчиком на заседании кружка был А.В. Мельников с сообщением о пластике пищевода.

Создание научной школы невозможно без самого деятельного участия талантливых молодых последователей. Известный анатом В.П. Воробьев говорил, что крупных ученых в известной мере создают их ученики [19]. По мнению знаменитого хирурга, академика АН и АМН СССР Б.В. Петровского, «научная школа не рождается на песке, ее подготавливают предшественники. Она не замыкается в кругу только собственных идей, а использует все, что дает мировая наука. Научный руководитель школы не может быть только лидером в какой-либо области знания, а должен иметь талантливых учеников, продолжателей традиций школы, без чего она не может существовать» [20].

Трудности военного времени привели к значительному снижению научной активности кафедр или к ее полному прекращению. Деятельность научных кружков слушателей академии с началом Первой мировой войны практически прервалась и восстановилась лишь после окончания Гражданской войны [21, 22].

Двадцатые годы прошлого столетия характеризовались коренной перестройкой всех сторон жизни академии. Новые требования по усилению военной направленности обучения коснулись и научно-исследовательской деятельности кафедр. Перед руководством академии ставится определенная задача — готовить военного врача, научно разрабатывать проблемы, имеющие военномедицинскую направленность [3, 6, 23]. Целые отрасли медицины обязаны своим появлением выпускникам и сотрудникам ВМедА: авиационная, космическая и морская медицина, радиобиология, токсикология и др.



**Рис. 1.** Слушатели Императорской Военно-медицинской академии в лаборатории. Фото 1910-х гг.



**Рис. 2.** Профессор Н.П. Кравков с группой слушателей и преподавателей Императорской Военно-медицинской академии



**Рис. 3.** Крайний слева — один из первых членов кружка теоретической медицины В.Д. Цинзерлинг, занятие проводит Privat-доцент Л.В. Соболев

В этот период возрождается деятельность научных кружков слушателей академии. В 1922 г. возникли кружки на кафедрах анатомии, гистологии, общей и экспериментальной патологии, патологической анатомии, фармакологии, оперативной хирургии, кожных болезней, диагностической и общей терапии, акушерства и женских болезней, детских болезней и др. Некоторые работы, выполненные учащимися, имели значительную научную ценность и были представлены на XV съезде российских хирургов (В.И. Попов, П.И. Егоров), заседаниях научных обществ города (С.И. Банайтис, П.П. Чекалов, Г.Г. Иванов).

Участие в научной работе коллективов кафедр большого числа слушателей, возникновение научных кружков на ряде кафедр вызвали необходимость организации централизованного руководства научной работой учащихся и создания Устава научных кружков. В марте 1923 г. конференцией академии была образована комиссия в составе профессоров Н.Я. Чистовича (председатель), В.А. Оппеля, Е.Н. Павловского, старшего преподавателя Г.В. Фольборта, лектора-преподавателя П.А. Куприянова и трех слушателей. Существовавшие кружки комиссия предложила объединить в 4 секции: 1) хирургическую — при кафедрах хирургии, гинекологии, глазных болезней, лор; 2) терапевтическую — при кафедрах внутренних болезней, заразных болезней, нервных и душевных болезней; 3) биологическую — при кафедрах анатомии, гистологии, зоологии, физиологии, физики и химии; 4) военной санитарии и гигиены [6].

В 1923–1924 гг. научные кружки были организованы почти на всех кафедрах академии. В их работе принимали активное участие до 40 % учащихся. Слушателям, работавшим в кружках, были предложены темы рефератов, самостоятельных научных исследований. Руководство деятельностью кружков осуществлялось видными профессорами академии. Председателем правления анатомо-гистологического кружка был профессор А.А. Заварзин, психофизиологического — профессор В.П. Осипов, терапевтического — профессор Н.Я. Чистович, охраны материнства и младенчества — М.С. Маслов. На заседаниях хирургического кружка председательствовали профессор В.Н. Шевкуненко, С.С. Гирголав. Руководство работой всех кружков осуществлялось центральным бюро научных кружков при совете слушателей, в состав которого входило по одному представителю от каждого кружка.

В 1924–1925 учебном году при центральном бюро научных кружков была организована библиотека-читальня, где кружковцы могли получить периодическую медицинскую литературу 36 наименований, а также воспользоваться материалами диссертаций по различным разделам медицины за 1900–1918 гг. [6].

В 1926 г. в академии для подготовки педагогических кадров вводится институт адъюнктуры. Наиболее талантливые слушатели — члены научных кружков — становились «выдвиженцами», «институтскими врачами», адъюнктами, т. е. составляли резерв профессорско-преподавательского состава кафедр [3, 23, 24]. В 30-х гг. работа слушательских научных кружков оставляла желать лучшего. Наблюдались частые срывы заседаний, посещаемость их была низкой. Так, в 1932 г. в кружки записалось до 35 % слушателей, но посещали заседания не более 30–40 % кружковцев. Прекратило свое существование центральное бюро научных кружков.

В 1935 г. начальником академии был подписан приказ, согласно которому требовалось реорганизовать работу кружков и провести выборы руководящего органа — бюро кружков. Вместе с приказом было утверждено

и «Положение о кружках по углублению биомедицинских знаний слушателей ВМА РККА им. С.М. Кирова». В члены кружка мог вступить любой учащийся академии. При неявке на 3 заседания слушатель исключался из кружка [6]. Работа слушателя в научном кружке приравнивалась к общественной нагрузке. Несмотря на приказ начальника академии, существенного улучшения в работе кружков не произошло. По-прежнему продолжались срывы заседаний из-за загрузки отведенного для работы кружков времени другими мероприятиями. Однако руководители кафедр, преподавательский состав стали уделять более существенное внимание научной работе учащихся; к руководству кружками были привлечены лучшие преподаватели академии.

Заметное оживление работы научных кружков произошло в 1938–1941 гг. Значительно возросло число научно-исследовательских работ, выполненных учащимися. Этому в немалой степени способствовало серьезное внимание к работе кружков командования, партийной и комсомольской организаций академии, так как перестройка армии в предвоенные годы требовала более глубоких знаний выпускников. В 1938 г. научные кружки существовали на большинстве кафедр академии. Наиболее масштабная работа проводилась на терапевтических и хирургических кафедрах, кафедре нервных болезней, где в научную работу было вовлечено до 20 % слушателей [6, 25].

Изменились стиль и качество работы научных кружков. Они становятся действительно научными. Слушатели разрабатывают индивидуальные научные темы, а на заседаниях кружков обсуждаются выполненные работы, актуальные медицинские проблемы. В то же время научную деятельность слушателей осложняло отсутствие руководящего и координирующего органа (центральное бюро кружков к этому времени уже не существовало).

Вопрос о централизованном руководстве научными кружками был решен в конце 1939 г., и уже 1 ноября 1939 г. состоялась первая научная конференция слушателей академии, был избран Президиум общества, куда вошли профессор С.С. Гирголав, И.Р. Петров, Ф.И. Валькер. В 1938/1940 учебном году было проведено 4 пленарных заседания общества, где было представлено 13 докладов; 103 слушателя выполняли индивидуальные научные исследования, инициативные или по заданной тематике. На конкурс молодых ученых в честь 20-летия ВЛКСМ слушателями было представлено 7 работ [6].

Во время Великой Отечественной войны на кафедрах академии научной работой занималось небольшое число слушателей. Их доклады заслушивались на кафедральных совещаниях, лучшие из работ публиковались в «Трудах ВМА» и периодических изданиях [26].

В послевоенные годы значительно возрос интерес слушателей к научно-исследовательской работе. В 1946 г. по инициативе слушателей на ряде кафедр были созданы научные кружки, а в декабре 1946 г. было организовано слушательское научное общество (СНО).



**Рис. 4.** Профессор Б.А. Долго-Сабуров (в центре) с группой курсантов



**Рис. 5.** Группа курсантов у памятной доски Е.А. Дыскину



**Рис. 6.** И.В. Гайворонский

Правление общества в 1948–1949 гг. возглавлял профессор С.С. Гирголав. Членами СНО могли быть только успевающие, дисциплинированные слушатели, ведущие самостоятельные научные исследования. Общество существовало в течение нескольких лет (1946–1950 гг.) и насчитывало всего несколько десятков слушателей (от 22 в 1946 до 69 в 1950 г.) [6]. Независимо от СНО на ряде кафедр были образованы научные кружки, объединенные в клиническую, санитарно-гигиеническую и теоретическую секции. Подавляющее число слушателей, занимающихся в кружках, не были членами СНО и становились ими только при получении темы самостоятельного научного исследования.

В 1949 г. научные кружки существовали при 14 кафедрах: госпитальной, факультетской, оперативной, общей хирургии, госпитальной, факультетской и пропедевтической терапии, офтальмологии, нормальной физиологии, гистологии, патологической физиологии, дерматологии, нормальной анатомии, акушерства и гинекологии. Ежегодно проводились научные конференции слушателей. За 4 года существования общества (1946–1950) его членами было выполнено более 50 научных работ. Проводились конкурсы на лучшие научные работы слушателей. Многие слушатели из членов СНО 1946–1950 гг. стали адъюнктами академии [6].

В 1949 г. работу СНО оценивала комиссия ЦК ВКП(б). Она констатировала, что СНО академии с имеющимся числом членов не решает и не может решить больших задач, ставящихся перед СНО приказом Министерства высшего образования № 1626 от 16.11.1948 г. Структура общества не соответствует указанной в типовом положении о СНО [6]. Критические замечания комиссии были учтены командованием академии. Руководство СНО было усилено профессорами В.А. Бейером, Б.Д. Ивановским, В.Г. Гнездиловым, а правлением общества было решено принимать в СНО не только слушателей, ведущих научно-исследовательскую работу, но и активных членов научных кружков.

Научные работы слушателей докладывались на ежегодных (1947–1950 гг.) конференциях. В этот период члены СНО участвовали в первой конференции военных вузов города, второй общегородской научной конференции молодых микробиологов и эпидемиологов, выступали

на заседаниях городских научных обществ [6]. Для слушателей правлением СНО были организованы лекции: «Библиографический подбор материала для научной работы» (профессор Ф.И. Валькер), «Советский дарвинизм в борьбе против реакционного учения Вейсмана–Моргана» (доцент А.Я. Гуревич), «Статистическая обработка научных данных» (профессор Л.С. Каминский), «Научная работа в войсковой части» (профессор Н.С. Молчанов).

Однако формальной датой создания в ВМедА Военно-научного общества курсантов и слушателей академии (ВНОКС) в его сегодняшнем виде до недавнего времени считался 1950 г. (приказ начальника академии № 812 от 16 августа 1950 г. в соответствии с приказом военного министра СССР № 61 от 15 мая 1950 г.). Советом ВНОКС академии был разработан проект Положения о военно-научном обществе курсантов и слушателей ВМедА. 28 октября 1955 г. Положение было утверждено начальником Главного военно-медицинского управления Министерства обороны СССР и затем введено в действие приказом начальника ВМедА [17].

Организатором и научным руководителем ВНОКС академии в этот период был профессор Б.А. Долго-Сабуров (рис. 4), в дальнейшем обществом руководил профессор Е.А. Дыскин (1968–1988) (рис. 5). С 1988 г. и по настоящее время научным руководителем ВНОКС является профессор И.В. Гайворонский (рис. 6) [27].

Структура общества и его задачи регламентировались «Типовым положением о военно-научном обществе слушателей военных вузов», приложенных к приказу военного министра. В соответствии с приказом начальника ВМедА от 16.08.1950 г. были проведены организация и оформление в научное общество слушателей академии на кафедрах, курсах, факультетах. На всех факультетах ВНОКС были проведены общие собрания слушателей и выборы совета отделений ВНОКС. Реорганизация общества согласно «Типовому положению» благотворно сказалась на его деятельности.

Некоторые работы слушателей представляли несомненный научный интерес.

Часто они являлись зачетно-контрольными работами слушателей. Приказом начальника академии № 12



**Рис. 7.** Н.С. Молчанов на заслушивании итогов работы кружка ВНОКС 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей

от 04.01.1954 г. было разрешено включать их в план научных работ после того, как они пройдут апробацию кафедрами.

В последующие годы наблюдалось некоторое снижение количества кружков и слушателей, работающих в них. Но и в этот период деятельность членов ВНОКС академии была насыщенной и интересной.

По инициативе профессора З.М. Волинского были организованы клинические конференции с разбором интересных в клиническом плане больных. Докладчиками были учащиеся — члены научных кружков. На факультетах подготовки врачей проводились конференции по итогам войсковой и корабельной стажировки. Советом ВНОКС академии были организованы лекции по методике научно-исследовательской работы и статистической обработке полученных данных. К сожалению, посещаемость этих мероприятий оставалась низкой.

Ежегодно проводились конкурсы на лучший научный кружок и лучшую научную работу. Лучшими считались те работы, которые содержали элемент нового и способствовали развитию теории и практики военной медицины, а также изобретения или рационализаторские предложения, существенно улучшающие методы обследования и лечения больных.

Бурное развитие вычислительной техники в 80-е гг. прошлого столетия позволило внедрить в образовательный процесс новые, научно обоснованные оптимальные формы и методы обучения, использовать электронно-вычислительную технику в сложной математической обработке научных материалов. В учебном процессе и научных исследованиях стали широко использоваться персональные компьютеры, мультимедийные компьютерные технологии [9, 28].

В трудные 1990-е гг. командование академии сумело сохранить коллектив сотрудников, продолжить в полном объеме учебную, лечебную, научно-исследовательскую работу, в том числе научные исследования слушателей.

Ежегодно проводимые конференции ВНОКС академии констатировали успешную научную деятельность учащихся: рост числа опубликованных работ и их качества; публикации курсантов и слушателей не только

в академических сборниках, но и в центральной периодической печати, доклады на заседаниях научных обществ города [27, 29–32]. Откровенно говорилось и о недостатках работы ВНОКС [33].

В начале XXI в. ВМедА получила финансирование и полностью модернизировалась — появилось современное оборудование, в том числе ангиографы, компьютерные, эмиссионно-позитронные и магнитно-резонансные томографы. Была приобретена новая лабораторная техника, другая новейшая диагностическая и лечебная аппаратура. Проведены капитальные ремонты некоторых зданий академии.

Наука в профессии медика — одна из важных составляющих [3, 7, 9, 14, 23, 24, 28]. Обращаясь с напутствием к слушателям — членам ВНОКС, оканчивающим ВМедА, действительный член АМН СССР, главный терапевт МО СССР, профессор, генерал-лейтенант медицинской службы Н.С. Молчанов неоднократно говорил, что выпускники академии в своей практической работе в части не должны прекращать научную деятельность, должны шагать в ногу со временем, постоянно следить за новейшей медицинской литературой, устанавливать связь с научными обществами ближайших центров, продолжать начатую в академии научную работу, поддерживать связь с кафедрой [9, 14] (рис. 7).

Ежегодно в начале учебного года кафедры рекомендуют учащимся научные темы, в которых они могут принять участие. ВНОКС академии предлагает более 300 направлений научных исследований, что позволяет каждому из членов общества найти интересующую его тему.

О масштабах научной деятельности учащихся ВМедА свидетельствуют следующие цифры. Так, например, в 2020/2021 учебном году в академии работали 65 научных секций слушателей I факультета и факультетов подготовки врачей, которые объединили 992 человека. В конкурсе на лучший научный кружок приняли участие 32 научные секции слушателей I факультета и факультетов подготовки врачей. На итоговые научные конференции слушателей и курсантов академии было представлено 110 докладов и 354 статьи.

Насыщена событиями, разнообразна и интересна жизнь слушателей, курсантов и студентов — членов ВНОКС академии. Кроме повседневных учебных занятий, работы над научной тематикой они участвуют в многочисленных конференциях, встречах, конкурсах, медицинских олимпиадах, лекциях и других мероприятиях, организуемых руководством ВНОКС академии или проводимых в различных вузах страны.

За последние 7 лет по инициативе научного отдела внедрен ряд новшеств. Возвращена традиция опубликования работ победителей конкурса ВНОКС в возрожденном журнале «Известия Российской Военно-медицинской академии»; статьи кружковцев публикуются в приложении к журналу и индексируются в РИНЦ, учреждена медаль «За лучшую научную работу».

Научный конкурс кружковцев стал отборочным туром для участия в конкурсе научных работ обучающихся, проводимом Министерством обороны, победители награждаются премиями и грамотами министра обороны. ВНОКС академии в 2019 г. впервые приняло участие в конкурсе СНО медицинских и фармацевтических вузов России, войдя в десятку лучших. Командованием ВМедА принято решение о командировании лучших кружковцев для участия в конференциях и конкурсах за пределами Санкт-Петербурга. Все эти усилия руководства направлены на дальнейшее развитие молодежной науки. С 2022 г. начато широкое привлечение слушателей, курсантов и студентов к участию в научных проектах, финансируемых в рамках программы «Приоритет 2030».

Слушатели и курсанты Военно-медицинской академии, объединенные в ВНОКС, имеют уникальную возможность уже с самого начала учебы в Академии заниматься научно-исследовательской работой по актуальным проблемам медицины. В их распоряжении современное оборудование, обширный клинический материал, руководство опытными преподавателями [2, 3, 19, 20, 23, 27, 28, 34]. Все это позволяет считать ВНОКС ВМедА эффективной

кузницей кадров для поддержания научного потенциала академии и совершенствования ее научных школ.

Закончить хотелось бы особенным акцентом на связи времен — от Императорской Военно-медицинской академии до настоящего времени, что предопределяет успешное поступательное развитие ВНОКС академии, поскольку, будучи основанным еще в 1910 г., оно опирается на богатые и славные научные традиции прошлого и по праву может считаться одним из старейших студенческих научных обществ нашей страны.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / Под ред. А.Б. Белевитина. 2 изд., испр. и доп. СПб.: ВМедА, 2008.
2. Цыган В.Н. Колыбель военной медицины // Военно-медицинский журнал. 2013. Т. 334, № 12. С. 5–9.
3. Ивченко Е.В., Овчинников Д.В., Карпов Е.А., и др. Подготовка научных и научно-педагогических кадров для медицинской службы Вооруженных сил: история, современное состояние и перспективы // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015. № 4 (52). С. 187–191.
4. Научная слава Военно-медицинской академии: третий век на службе Отечеству. Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова / Под ред. проф. А.Н. Бельских. СПб.: Реноме, 2013. 396 с.
5. Тришкин Д.В., Будко А.А. К 400-летию военно-медицинской службы России: от истоков до становления // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 11. С. 72–78.
6. Шестов Ю.К. Краткий очерк истории научной деятельности слушателей ВМОЛА им. С.М. Кирова. Л.: ВМедА, 1956.
7. Ивченко Е.В., Овчинников Д.В., Зубенко А.И. Исторический очерк научного отдела Военно-медицинской академии. СПб.: Реноме, 2016.
8. Швец В.А., Цветков С.А., Овчинников Д.В., и др. Из истории военно-медицинского образования в XVIII столетии // Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333, № 6. С. 77–81.
9. Салухов В.В., Шустов С.Б., Яковлев В.А., Куренкова И.Г. История 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (до 1965 г. — кафедра госпитальной терапии). СПб.: ВМедА, 2019. 192 с.
10. Шалаев Н.Ф. Медицинская, научная и общественная деятельность студентов Военно-медицинской академии в 1881–1917 гг.: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1993. 21 с.
11. Яблоков П. Приобщаемся к науке // Военный врач. 1998. № 1 (1365). С. 2.
12. Шалаев Н.Ф. Студенты Военно-медицинской академии в период реакции 1907–1910 гг. // Советское здравоохранение. 1990. № 3. С. 67–70.
13. Проект общего устава о научно-образовательных кружках // Протоколы заседаний Конференции ВМА за II половину 1908/1909 уч. года. СПб., 1910. С. 132–133.
14. Бейер В.А., Молчанов Н.С., Мищенко А.С. Краткий очерк деятельности кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С.М. Кирова: к 125-летию кафедры. Л., 1966. 133 с.
15. Известия Императорской Военно-медицинской академии. 1912. Т. 24. С. 503.
16. Отчет о деятельности кружка теоретической медицины за 1910–1911 г. // Известия Императорской Военно-медицинской академии. 1912. Т. 24. С. 505.
17. Овчинников Д.В., Салухов В.В., Семенов А.А. От кружка теоретической медицины... 110 лет Военно-научному обществу курсантов (студентов) и слушателей академии // Военный врач. 2020. № 10–11. С. 5.
18. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (1798–1998). СПб.: Наука, 1998.
19. Куприянов В.В., Лев И.Д. Научное наследие Б.А. Долго-Сабурова и перспективы его дальнейшего развития // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1976. Т. 70, № 4. С. 5–16.
20. Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., Алиев А.К. Научная школа С.П. Федорова: прошлое, настоящее, будущее // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2019. Т. 38, № 1. С. 50–53.

21. Шалаев Н.Ф. Военно-медицинская академия в годы Гражданской войны // Военно-медицинский журнал. 1988. Т. 309, № 2. С. 9–14.
22. Ростовцев Е.А., Сидорчук И.В. Первая мировая война и высшая медицинская школа Петрограда // Военно-медицинский журнал. 2014. Т. 335, № 9. С. 81–84.
23. Овчинников Д.В. Научные исследования военной медицины и подготовка научных кадров в ее интересах (к 90-летию отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров Военно-медицинской академии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № 3. С. 5–12. DOI: 10.17816/rmmar76030
24. Котив Б.Н., Ивченко Е.В., Зубенко А.И., и др. Адъюнктура Военно-медицинской академии: история, современность и перспективы // Военно-медицинский журнал. 2013. Т. 334, № 12. С. 52–58.
25. Карпенко И.В. Вклад ученых Военно-медицинской академии в развитие военной медицины в предвоенный период (1930-е гг.) // Военно-медицинский журнал. 2015. Т. 336, № 4. С. 67–68.
26. Котив Б.Н., Ганопольский В.П., Цыган В.Н., и др. Научный потенциал военной медицины в Великой Отечественной войне (1941–1945 гг.) // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № 3. С. 75–82. DOI: 10.17816/rmmar77459
27. Гайворонский И.В. Не останавливаться на достигнутом: (Военно-научное общество курсантов и слушателей академии) // Военный врач. 1997. № 10 (1356). С. 1.
28. Бельских А.Н., Гребенюк А.Н., Ивченко Е.В. Перспективные технологии в военной медицине // Военно-медицинский журнал. 2013. Т. 334, № 6. С. 84–85.
29. Кузнецов И. При активном участии каждого (с итоговой конференции ВНОКС Академии) // Военный врач. 1988. № 18 (1086). С. 3.
30. Кулишенко В. Военно-научное общество слушателей I факультета сегодня. А завтра? // Военный врач. 1991. № 29 (1205). С. 2.
31. Военно-научное общество слушателей академии: итоги и перспективы // Военный врач. 1994. № 8 (1285). С. 6.
32. Гайворонский И.В., Цыган Н.В. Школа научного творчества // Военный врач. 2002. № 12 (1459). С. 1, 2.
33. Захарченко Е. До праздника еще далеко: заметки с итоговой научной конференции // Военный врач. 1991. № 22 (1198). С. 2.
34. Один В.И. Студенческий научный кружок как форма тьюторского сопровождения // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. Т. 22, № 4. С. 220–227.

## REFERENCES

1. Belevitin AB, ed. *Professors of the Military Medical (Medico-surgical) Academy*. 2<sup>nd</sup> ed., corrected and supplemented. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2008. (In Russ.)
2. Tsygan VN. The cradle of military medicine. *Military Medical Journal*. 2013;334(12):5–9. (In Russ.)
3. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV, Karpov EA, et al. Training of scientific and scientific-pedagogical personnel for the medical service of the Armed Forces: history, current state and prospects. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;4(52):187–191. (In Russ.)
4. Bel'skikh AN, ed. *Scientific glory of the Military Medical Academy: the third century in the service of the Fatherland*. S.M. Kirov Military Med. Academy. Saint Petersburg: Renome Publisher; 2013. 396 p. (In Russ.)
5. Trishkin DV, Budko AA. To the 400<sup>th</sup> anniversary of the Military Medical service of Russia: from the origins to the formation. *Military Medical Journal*. 2020;341(11):72–78. (In Russ.)
6. Shestov YuK. *A brief outline of the history of the scientific activity of the students of the S.M. Kirov VMOLA*. Leningrad: VMedA Publishing House; 1956. (In Russ.)
7. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV, Zubenko AI. *Historical essay of the scientific Department of the Military Medical Academy*. Saint Petersburg: Renome Publisher; 2016. (In Russ.)
8. Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV, et al. From the history of military medical education in the XVIII century. *Military Medical Journal*. 2012;333(6):77–81. (In Russ.)
9. Salukhov VV, Shustov SB, Yakovlev VA, Kurenkova IG. *History of the 1<sup>st</sup> Department (advanced medical training therapy) S.M. Kirov Military Medical Academy (until 1965 — Department of Hospital Therapy)*. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2019. 192 p. (In Russ.)
10. Shalaev NF. *Medical, scientific and social activities of students of the Military Medical Academy in 1881–1917*. Abstract of Ph.D. (Medicine) thesis. Saint Petersburg; 1993. 21 p. (In Russ.)
11. Yablokov P. Joining science. *Military doctor*. 1998;1(1365):2. (In Russ.)
12. Shalaev NF. Students of the Military Medical Academy during the reaction period of 1907–1910. *Sovetskoye zdavookhraneniye*. 1990;3:67–70. (In Russ.)
13. The project of the General regulations on scientific and educational circles. *The Protocols of the meetings of the Conference of the SCA during the second half 1908/1909 academic year*. Saint Petersburg; 1910. P. 132–133. (In Russ.)
14. Beyer VA, Molchanov NC, Mishchenko AS. *A Brief outline of the activities of the Department of hospital therapy Kirov Medical Military order of Lenin Academy: for the 125<sup>th</sup> anniversary of the Department*. Leningrad; 1966. 133 p. (In Russ.)
15. *Imperial Military Medical Academy Reports*. 1912;24:503. (In Russ.)
16. Report on the activities of the circle of theoretical medicine for 1910–1911. *Imperial Military Medical Academy Reports*. 1912;24:505. (In Russ.)
17. Ovchinnikov DV, Salukhov VV, Semenov AA. From the circle of theoretical medicine... 110 years of the Military Scientific Society of cadets (students) and students of the Academy. *Military doctor*. 2020;10–11:5. (In Russ.)
18. *Professors of the Military Medical (Medico-Surgical) Academy (1798–1998)*. Saint Petersburg: Nauka Publisher; 1998 (In Russ.)
19. Kupriyanov VV, Lev ID. Scientific heritage of B.A. Dolgo-Saburov and prospects for its further development. *Archive of anatomy, histology and embryology*. 1976;70(4):5–16. (In Russ.)
20. Maistrenko NA, Romashchenko PN, Aliyev AK. Scientific school of S.P. Fedorov: past, present, future. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2019;38(1):50–53. (In Russ.)
21. Shalaev NF. Military Medical Academy during the Civil War. *Military Medical Journal*. 1988;309(2):9–14. (In Russ.)

22. Rostovtsev EA, Sidorchuk IV. The First World War and the Higher Medical School of Petrograd. *Military Medical Journal*. 2014;335(9):81–84. (In Russ.)
23. Ovchinnikov DV. Scientific research of military medicine and training of scientific staff in its interests (to the 90<sup>th</sup> anniversary of the department of organization of scientific work and training of scientific-pedagogical staff of the military medical academy) // *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(3):5–12. (In Russ.) DOI: 10.17816/rmmar76030
24. Kotiv BN, Ivchenko EB, Zubenko AI, et al. Adjuncture of the Military Medical Academy: history, modernity and prospects. *Military Medical Journal*. 2013;334(12):52–58. (In Russ.)
25. Karpenko IV. Contribution of scientists of the Military Medical Academy to the development of military medicine in the pre-war period (1930<sup>s</sup>). *Military Medical Journal*. 2015;336(4):67–68. (In Russ.)
26. Kotiv BN, Ganapolsky VP, Tsygan VN, et al. Scientific potential of military medicine in the great Patriotic war (1941–1945). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(3):75–82. (In Russ.) DOI: 10.17816/rmmar77459
27. Gaivoronskiy IV. Doesn't stop there: (the Military-scientific society of cadets and students of the Academy). *Military doctor*. 1997;10(1356):1. (In Russ.)
28. Belskikh AN, Grebenyuk AN, Ivchenko EV. Prospective technologies in military medicine. *Military Medical Journal*. 2013;334(6):84–85. (In Russ.)
29. Kuznetsov I. With the active participation of everyone: (from the final conference of the VNOS Academy). *Military doctor*. 1988;18(1086):3. (In Russ.)
30. Kulishenko V. Military Scientific Society of students of the I faculty today. And tomorrow? *Military doctor*. 1991;29(1205):2. (In Russ.)
31. Military scientific society of students of the Academy: results and prospects. *Military doctor*. 1994;8(1285):6. (In Russ.)
32. Gaivoronskiy IV, Tsygan NV. School of scientific creativity. *Military doctor*. 2002;12(1459):1, 2. (In Russ.)
33. Zakharchenko E. The holiday is still far away: notes from the final scientific conference. *Military doctor*. 1991;22(1198):2. (In Russ.)
34. Odin VI. Student scientific circle as a form of tutor support. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(4):220–227. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**Владимир Владимирович Салухов**, докт. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; Scopus: 55804184100; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

**Дмитрий Валерьевич Овчинников**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8408-5301>; Scopus: 36185599800; eLibrary SPIN: 5437-3457; e-mail: 79112998764@yandex.ru

**Ирина Гурьевна Курenkova**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3745-8587>; eLibrary SPIN: 5075-3321; e-mail: aref.kurenkova@yandex.ru

\***Татьяна Георгиевна Шарыпова**, клинический ординатор; адрес: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7788-2430>; e-mail: tatyana-sharypova@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Vladimir V. Salukhov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; Scopus: 55804184100; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

**Dmitrii V. Ovchinnikov**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8408-5301>; Scopus: 36185599800; eLibrary SPIN: 5437-3457; e-mail: 79112998764@yandex.ru

**Irina G. Kurenkova**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3745-8587>; eLibrary SPIN: 5075-3321; e-mail: aref.kurenkova@yandex.ru

\***Tatyana G. Sharypova**, clinical resident; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7788-2430>; e-mail: tatyana-sharypova@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104675>

Научная статья

# История изучения физиологии и патологии слезоотведения на кафедре офтальмологии имени В.В. Волкова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

А.Н. Куликов, С.В. Белокурова, Ю.В. Порицкий, А.А. Кольбин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

На основе анализа литературных данных обобщена и структурирована информация об истории исследования физиологии и патологии слезных органов на кафедре офтальмологии имени профессора В.В. Волкова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В основу работы положен историко-генетический метод, включающий анализ литературы и интернет-ресурсов, представленных диссертациями, авторефератами, монографиями и научными статьями. При написании работы использовались издания из фондов библиотек Национального медицинского исследовательского центра имени Гельмгольца и Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Продемонстрированы основные работы, выполненные при каждом начальнике кафедры и внесшие вклад в развитие отечественной и мировой дакриологии. В работе представлен период с момента основания кафедры в 1818 г. и руководства ею Иосифом Эрнстом Груби до наших дней. Подробно рассмотрены научные труды кафедры в периоды руководства ею профессорами Борисом Львовичем Поляком и Вениамином Васильевичем Волковым. Рассказано о современных методах и методиках, используемых как для лечебного процесса, так и для обучения. Подчеркивается необходимость сохранения традиций кафедры и развития новых направлений.

**Ключевые слова:** Борис Львович Поляк; Военно-медицинская академия; восстановление слезоотведения; дакриология; дакриоцисториностомия; кафедра офтальмологии имени В.В. Волкова; физиология и патология слезных органов.

## Как цитировать:

Куликов А.Н., Белокурова С.В., Порицкий Ю.В., Кольбин А.А. История изучения физиологии и патологии слезоотведения на кафедре офтальмологии имени В.В. Волкова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 229–237. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104675>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104675>

Research Article

# History of the study of physiology and pathology of lacrimal secretion at the professor V.V. Volkov Ophthalmology Department at the S.M. Kirov Military Medical Academy

Aleksey N. Kulikov, Snezhana V. Belokurova, Yuriy V. Poritsky, Aleksey A. Kol'bin

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Based on the analysis of literature data the information about the history of physiology and pathology of the lacrimal organs at the department of ophthalmology named after Professor V.V. Volkov of the Military Medical Academy is summarized and structured. The work is based on the historical-genetic method, including analysis of the literature and Internet resources represented by theses, abstracts, monographs and scientific articles. Materials from the libraries of the following institutions were used when writing the work: Helmholtz National Medical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry. The main works performed under each head of the chair which contributed to the development of national and world dacryology are shown. The work covers the period since the chair was founded in 1818 and headed by Josef Ernst Gruby up to the present day. Scientific works of the chair during the period of professors Boris L. Polyak and Veniamin V. Volkov leadership are analysed in detail. Modern methods and techniques used both for the therapeutic process and for teaching are described. The necessity of preserving traditions of the department and development of new directions is emphasized.

**Keywords:** B.L. Polyak; dacryocystorhinostomy; dacryology; Military Medical Academy; physiology and pathology of lacrimal organs; restoration of lacrimal secretion; V.V. Volkov Ophthalmology Department.

**To cite this article:**

Kulikov AN, Belokurova SV, Poritsky YuV, Kol'bin AA. History of the study of physiology and pathology of lacrimal secretion at the professor V.V. Volkov Ophthalmology Department at the S.M. Kirov Military Medical Academy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):229–237. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104675>

Received: 10.03.2022

Accepted: 03.04.2022

Published: 30.06.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Дакриология является небольшим разделом офтальмологии, и не столь популярным, как катарактальная или витреоретинальная хирургия. Эти особенности приводят к ограниченному количеству специалистов, желающих обучаться по этому направлению, и как результат — небольшое количество офтальмологов может своевременно диагностировать и оказать помощь при патологии слезоотведения. К другой особенности дакриологии относится ее междисциплинарность. Врач, выполняющий манипуляции на слезоотводящих органах, должен глубоко знать не только анатомию вспомогательных органов глазного яблока, но и полости носа, компьютерную томографию глазниц и околоносовых пазух, владеть лагримальной и эндоназальной эндоскопией и т. д. Учитывая узость описываемого раздела медицины, дакриология теряется в офтальмологической истории. Поэтому мы посчитали необходимым сделать акцент на истории изучения физиологии и патологии слезоотведения на кафедре офтальмологии имени В.В. Волкова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА), которая ранее не была обобщена и подробно рассмотрена. Структурированный опыт прошлых лет станет базисом для решения актуальных современных проблем диагностики и лечения, демонстрации вклада ВМедА в отечественную и мировую дакриологию.

Целью исследования были изучение и обобщение литературы по физиологии и патологии слезоотведения и результатов деятельности кафедры офтальмологии имени профессора В.В. Волкова ВМедА с момента ее основания до сегодняшних дней.

В основу работы положен анализ литературы и интернет-ресурсов, включая монографии, научные статьи, авторефераты и диссертации. Для поиска литературных источников использовались ресурсы фундаментальной библиотеки ВМедА, библиотек кафедры офтальмологии имени профессора В.В. Волкова ВМедА и Национального медицинского исследовательского центра глазных болезней имени Гельмгольца, Центральной научной медицинской библиотеки. В качестве интернет-ресурсов были использованы следующие сайты: научная электронная библиотека eLIBRARY.ru, cyberleninka.ru, электронное информационное издание «Российская офтальмология онлайн», PubMed, Академия Google.

Началом изучения физиологии и патологии слезоотведения можно считать момент основания кафедры в 1818 г., первым руководителем которой был Иосиф Эрнст Груби.

Выдающийся воспитанник русской хирургической школы Христиан Христианович Саломон (рис. 1), будучи адъюнктом кафедры хирургии, в 1823 г. был откомандирован в Кронштадт для прекращения «заразительного воспаления глаз» среди матросов и назначен окулистом военно-учебных заведений. После возвращения защитил диссертацию на тему «Анатомо-физиологический трактат о глазе человека с добавлением наблюдений об его эмбриологии, сравнительной анатомии и патологии», где изложил основы анатомии органа зрения [1].



Рис. 1. Адъюнкт-профессор кафедры хирургии Х.Х. Саломон

В 1848 г. вышел трехтомный «Полный курс прикладной анатомии человеческого тела» Н.И. Пирогова, который, изучая ткани глазницы на распилах замороженного трупа, посвятил отдельную главу векам и слезным органам [2].

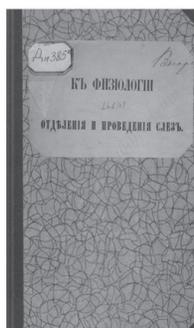
28 июня 1860 г. указом Александра II после перерыва вновь была открыта кафедра офтальмологии в академии. Ее ординарным профессором был избран Эдуард Андреевич Юнге. В период его руководства адъюнкт кафедры глазных болезней Иван Григорьевич Демченко в 1871 г. защитил докторскую диссертацию на тему «К физиологии отделения и проведения слез». Работа посвящена изучению иннервации слезных желез, ее непосредственного влияния на секрецию слезной жидкости, а также изучению изменения слезопродукции в зависимости от степени кровоснабжения слезной железы.

С 1893 по 1924 г. руководителем кафедры был Леонид Георгиевич Беллярминов (рис. 3). Им создана крупная офтальмологическая школа, под его руководством защищено 130 диссертаций на соискание степени магистра и доктора медицинских наук.

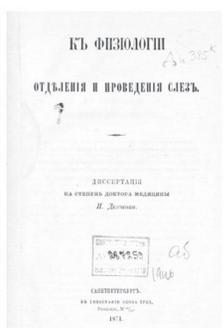
Преподаватель кафедры офтальмологии Николай Иванович Андогский (рис. 4) в журнале «Врач» за 1894 г. опубликовал статью по результатам работы в летучих отрядах Л.Г. Беллярминова. Он проанализировал исходы трахомы, при которых ксерофтальмия была обусловлена рубцовыми изменениями в железах, выделяющих составные части слезы вследствие рубцового перерождения конъюнктивы, ее сводов с железами, а также выводных протоков слезной железы.

Под руководством Л.Г. Беллярминова были выполнены научные труды по патологии слезных органов.

В 1898 г. Б.Н. Черно-Шварц (рис. 5) защитил диссертацию на тему «О прекращении слезотечения и об изменениях после удаления слезного мешка». Рассматривалось слезотечение после экстирпации слезного мешка у кроликов (16 животных). Была подтверждена возможность значительного сокращения слезотечения в отдаленном послеоперационном периоде (от 20 дней до 12 мес.) у кроликов после удаления слезного мешка [3].



**Рис. 2.** Диссертация на соискание ученой степени доктора наук И.Г. Демченко



**Рис. 3.** Профессор Л.Г. Беллярминов



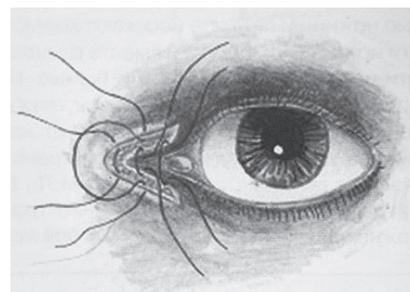
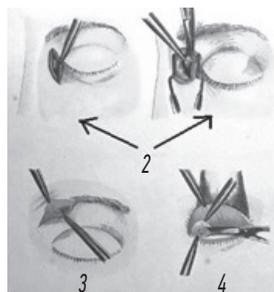
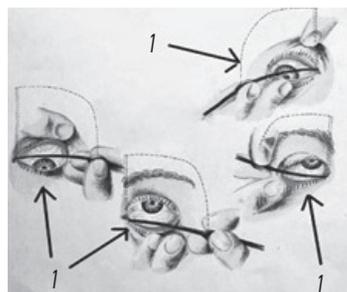
**Рис. 4.** Преподаватель кафедры офтальмологии Н.И. Андогский



**Рис. 5.** Б.Н. Черно-Шварц



**Рис. 6.** Профессор В.Н. Долганов



**Рис. 7.** Операция на слезных органах: 1 — расщепление слезной точки и зондирование слезноносового канала; 2 — удаление слезного мешка по способу Кунта; 3 — удаление слезной железы по Лоуренсу через кожу; 4 — удаление слезной железы трансконъюнктивально

**Рис. 8.** Медиальная канторифия по Б.Л. Поляку

В 1902 г. А.И. Чернов защитил докторскую диссертацию на тему «К вопросу о заслонках слезно-носового канала у человека и их физиологическом значении». Им были произведены исследования на 85 препаратах слезно-носового канала, взятых с 50 трупов, изучено строение и описаны имеющиеся на препаратах заслонки и клапаны [4].

В 1912 г. в журнале «Русский офтальмолог» Илья Исаевич Казас, ассистент профессора Л.Г. Беллярминова, опубликовал статью «К технике вылушения слезного мешка», в которой подробно описал этапы указанной операции и возможные ее осложнения [5].

С 1924 по 1941 г. кафедрой офтальмологии руководил Владимир Николаевич Долганов (рис. 6).

Им было выполнено более 100 научных работ, в 1908 г. создан «Атлас наиболее употребительных глазных операций с кратким их описанием», в котором отдельная глава посвящена операциям на слезных органах (рис. 7). Описаны операции расщепления слезной точки и зондирования слезно-носового канала, расщепления передней стенки слезного мешка, удаления слезного мешка по методу К. Арльта и по методу Г. Кунта, удаление слезной железы по Д. Лоуренсу через кожный разрез и трансконъюнктивально [6].

В 1924 г. в «Русском офтальмологическом журнале» опубликована статья профессора В.Н. Долганова «О мягких дренажах при слезотечении и дакриоцистите». Им описана операция, представляющая собой расщепление слезного канальца с дальнейшим использованием длительного дренажа слезных путей с помощью мягких

ниточных зондов [7]. Также в ходе работы было выяснено, что данный метод показан для «свежих» заболеваний (от 2 до 6 мес), является более эффективным, чем зондирование или промывание, и позволяет избавиться от гноетечения при дакриоцистите [7].

Б.Л. Поляк, талантливый ученик Долганова, в 1926 г. в журнале «Врачебное дело» опубликовал работу «К вопросу о механизме слезоотведения» с описанием феномена «глазного свиста» [8]. Автор доказал, что «глазной свист» является физиологическим признаком и обусловлен анатомическими особенностями слезоотводящих путей (отсутствие или недостаточность «заслонок» в слезных путях). Это приводит к изменению механизма слезоотведения — ослаблению роли насосной функции слезных канальцев, усилению сифонной функции и роли гидростатического давления [8]. Эти исследования стали для Б.Л. Поляка началом его многолетней работы над докторской диссертацией «Слезотечение и его патология» (1940).

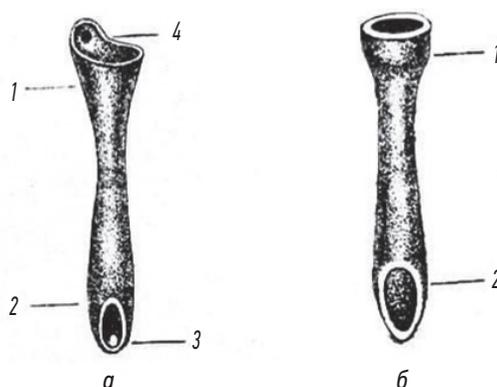
Диссертация посвящена исследованию комплексного характера механизма слезоотведения [9], роли дакриоцистографии в диагностике его патологии. Изучена этиология дакриоцистита, предложены методы его лечения. Подтверждена необходимость исследования конъюнктивной флоры перед операцией со вскрытием глазного яблока [9]. Борисом Львовичем предложена операция экстирпации слезного мешка вместе со слезно-носовым протоком [9] а также медиальная канторифия (рис. 8) при вывороте нижней слезной точки [10].



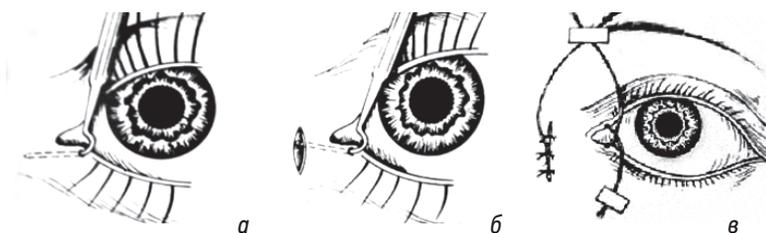
**Рис. 9.** Профессор Б.Л. Поляк



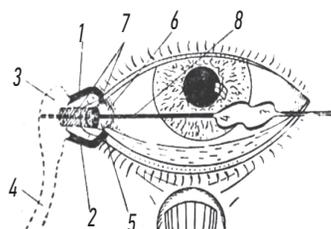
**Рис. 10.** Доцент И.А. Завьялов



**Рис. 11.** Слезные протезы: *а* — временный лакопротез; *б* — постоянный лакопротез; 1 — глазной конец; 2 — носовой конец; 3, 4 — отверстия для фиксации протеза



**Рис. 12.** Каналикулоцистостомия по А.А. Колену и В.П. Пивоварову в модификации И.А. Завьялова: *а* — введение иглы ПС-2 в слезный каналец; *б* — выведение конца иглы ПС-2 в рану; *в* — расположение пучков волосяных нитей, проведенных через слезные каналцы



**Рис. 13.** Операция лакоцистостомии: 1, 2 — верхний и нижний слезные каналцы; 3 — слезный мешок; 4 — носослезный проток; 5, 6 — слезное мяско; 7 — соустье между слезным мешком и слезным озером; 8 — зонд Боумена в соустье

Б.Л. Поляк возглавлял кафедру с 1942 по 1967 г. (рис. 9). Особое внимание он уделял воспитанию научных и педагогических кадров, при нем защитили кандидатские диссертации 8 будущих профессоров, а всего под его руководством защищено около 40 диссертаций.

В 1950 г. Б.Л. Поляком была предложена операция — лакориностомия с установкой канюли постоянного ношения [11], разработанной доцентом кафедры И.А. Завьяловым (рис. 10) из пластмассы АКР-7 (рис. 11). Данная операция была названа лакориностомией с постоянной интубацией [11, 12].

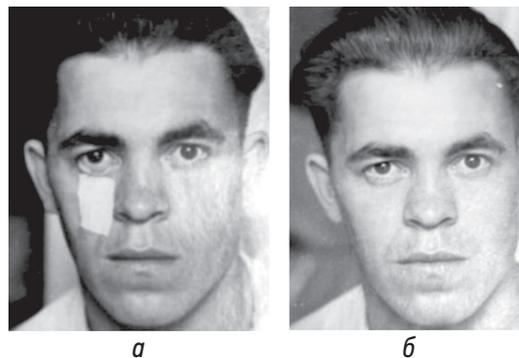
В 1957 г. Завьялов усовершенствовал операцию каналикулоцистостомии, разработанную Э. Арруга [11, 13]. Он предложил проводить через каналцы в полость носа (через риностому) нити конского волоса. Также И.А. Завьялов внес изменения в технику операции каналикулоцистостомии по А.А. Колену (рис. 12) — он предложил проводить нити через оба слезных каналца [11, 13].

В 1961 г. И.А. Завьялов под руководством Б.Л. Поляка выполнил диссертационное исследование на тему «Некоторые хирургические вмешательства на слезных путях при облитерации их верхнего отдела», где описал лакориностомию с резиновым дренажем [13] и лакоцистостомию (рис. 13), которые применялись при полной облитерации обоих слезных каналцев

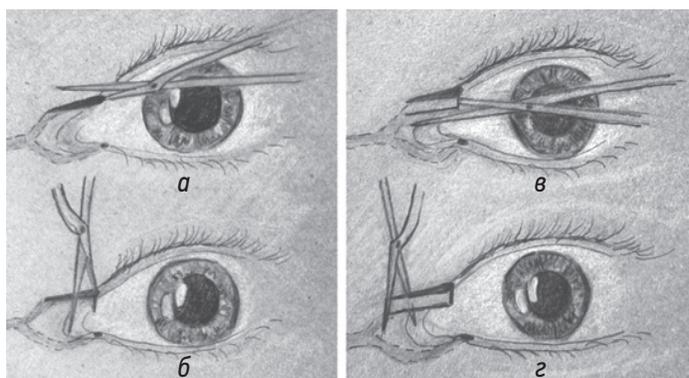
Одним из учеников профессора Поляка был П.А. Ерлышев. В 1958 г. им опубликована работа о лечении

слезотечения при помощи операции «активизации верхнего слезного каналца». Он детально описал функцию верхнего слезного каналца и этапы операции (рис. 15). Также П.А. Ерлышев разработал метод выключения нижнего слезного каналца при помощи искусственного выворота нижнего века (рис. 14) [14].

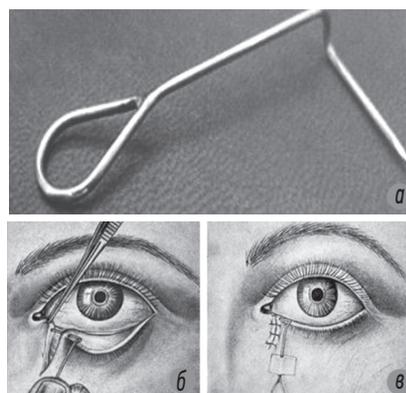
Многолетний опыт в диагностике и лечении повреждений слезного аппарата нашел подтверждение в двух монографиях: «Военно-полевая офтальмология» (1953) и «Повреждения органа зрения» (1972). В них Б.Л. Поляк подробно описал операции при ранениях слезных органов [15], в том числе с использованием нового инструмента — металлического каналцевого зонда (рис. 16) [12, 15].



**Рис. 14.** Выключение функции нижнего слезного каналца: *а* — исследуемый с искусственным выворотом нижнего века; *б* — исследуемый после удаления полоски липкого пластыря



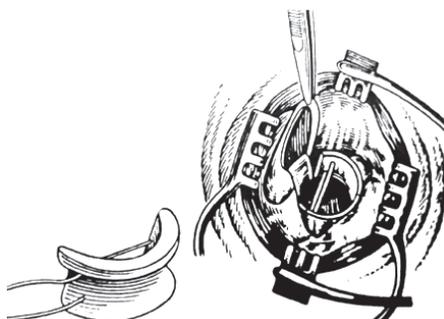
**Рис. 15.** Этапы операции активизации верхнего слезного канала: *а* — рассечение канала; *б* — разрез от слезной точки к верхнему своду; *в* — горизонтальный разрез, параллельный первому; *г* — отсечение лоскута заднеинтерной стенки верхнего канала (рисунок выполнен С.В. Белокуровой)



**Рис. 16.** Зашивание разорванного слезного канала: *а* — зонд Б.Л. Поляка; *б* — введение зонда Поляка в канал; *в* — наложение швов на стенки канала и на рану нижнего века



**Рис. 17.** Профессор В.В. Волков



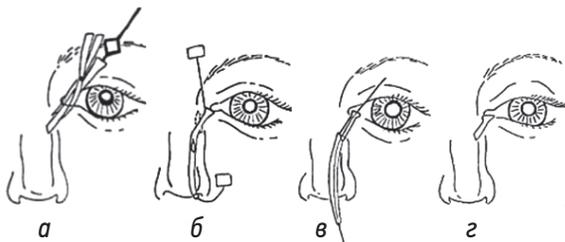
**Рис. 18.** Наружная дакриоцистиностомия по В.В. Волкову и М.Ю. Султанову



**Рис. 19.** Н.А. Ушаков работает в научной лаборатории

В период с 1967 по 1989 г. кафедрой руководил Вениамин Васильевич Волков (рис. 17).

За годы своего руководства он подготовил 13 докторов и 47 кандидатов наук. Одним из его учеников был М.Ю. Султанов. В 1968 г. под руководством профессора В.В. Волкова он выполнил диссертационное исследование на тему «Наружная дакриоцистиностомия и возможные пути дальнейшего ее усовершенствования», а в 1978 г. защитил докторскую диссертацию «Эластомышечная теория слезоотведения и обоснование выбора хирургических способов лечения заболеваний слезоотводящих путей» (рис. 18). Им предложен полимерный вкладыш для предотвращения зарастания риностомического отверстия (рис. 18).



**Рис. 20.** Техника операции лакориностомии: *а* — проведение временного лакопротеза; *б* — схема расположения временного лакопротеза; *в* — проведение постоянного лакопротеза; *г* — схема правильного расположения постоянного лакопротеза

Разработана техника бескровного метода каналикулоцистиностомии и методов каналикулоцистиностомии с применением специальной модели трубки (с расширенным глазным концом и запаянным вторым концом с 2–3 отверстиями), а также предложен собственный вариант лакопротеза для постоянной интубации с коническим расширением от глазного к носовому концу [16].

Неоспоримый вклад в изучение проблемы патологии слезоотведения внес профессор кафедры офтальмологии ВМедА Николай Андреевич Ушаков (рис. 19).

Николай Андреевич много работал над усовершенствованием техники лакопротезирования [17]. Под его руководством в 1985 г. М.Я. Аль-Шихаби выполнил кандидатскую диссертацию по теме «Усовершенствование техники операции лакориностомии и результаты ее клинического применения».

В ходе исследования был модифицирован лакопротез, установлено, что угол наклона 50–60° является оптимальным для его функционирования, внутренний диаметр лакопротеза был уменьшен до 1,5 мм. Предложена двухэтапная техника операции (рис. 20), которая обеспечивала правильное и стабильное положение постоянного протеза, наилучшим материалом для его изготовления лакопротезов был признан севилен.



**Рис. 21.** Профессор  
В.Ф. Даниличев



**Рис. 22.** Заведующий  
кафедрой офтальмологии  
СПбГПМУ  
В.В. Бржеский



**Рис. 23.** Э.В. Бойко



**Рис. 24.** Ю.В. Порицкий



**Рис. 25.** Начальник  
кафедры офтальмологии  
ВМедА А.Н. Куликов

В конце 1990-х — начале 2000-х гг. Николай Андреевич был одним из ведущих дакриологов страны. Подтверждением этому служит следующий факт. Когда в начале 2000-х будущий доктор медицинских наук С.Ф. Школьник, работающий в системе Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза», начинал заниматься дакриологией, он посчитал необходимым приехать в Санкт-Петербург и пообщаться с Николаем Андреевичем. Сергей Филиппович очень тепло вспоминает встречу с Н.А. Ушаковым и сотрудниками кафедры.

С 1989 по 1997 г. кафедрой руководил Владимир Федорович Даниличев (рис. 21).

Преподаватель кафедры офтальмологии ВМедА Владимир Всеволодович Бржеский (рис. 22) в 1990 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Слезная жидкость в диагностике повреждений и заболеваний глаз». В 2004 г. профессор В.В. Бржеский возглавил кафедру офтальмологии Педиатрической академии. Главным направлением его деятельности остаются проблемы диагностики и лечения синдрома сухого глаза, а также хирургического лечения патологии слезоотведения у детей.

В 2001 г. под редакцией Владимира Федоровича Даниличева вышло 3-е издание руководства «Современная офтальмология», в котором изложены результаты многолетних исследований по изучению физиологии и патологии слезных органов, методы хирургического лечения заболеваний и повреждений слезоотводящих путей [17]. В период руководства кафедрой Эрнестом Витальевичем Бойко (2003–2015) (рис. 23) ее сотрудник Юрий Владимирович Порицкий (рис. 24) совместно с профессором Н.А. Ушаковым разработали новую щадящую технологию реканализации слезных путей с проведением двойной силиконовой нити без кожного разреза и формирования риностомического отверстия при заращении носослезного протока и устья слезных канальцев [12], описанную в кандидатской диссертации 2006 г. [18]. [18].

С 2015 г. по настоящее время кафедрой офтальмологии руководит Алексей Николаевич Куликов (рис. 25).

Продолжается развитие и внедрение в хирургическую практику малоинвазивных оперативных вмешательств

при лечении пациентов с хроническим дакриоциститом (трансканаликулярная лазерная дакриоцисториностомия с использованием диодного лазера с длиной волны 1,56 мкм) (рис. 26) [10].

Эндоскопическая визуализация полости носа рутинно используется при диагностике и в ходе операций на слезоотводящих путях.

Для лечения непроходимости слезных путей широко применяются современные наборы для моно- и биканаликулярной лакримальной интубации, лакримальные трепаны.

В настоящее время сотрудниками кафедры ведется работа по внедрению микроэндоскопии слезоотводящих путей, которая позволит оценить их состояние, уровень облитерации и спрогнозировать результат хирургических вмешательств.

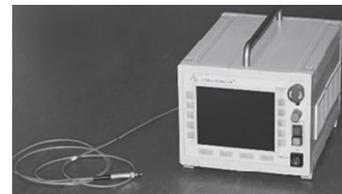
В 2022–2023 гг. планируется проведение отдельного обучающего курса по дакриологии с обширным курсом лекций, показательной диссекцией и отработкой практических навыков на кадаверном материале.

В ходе анализа материалов была дана характеристика каждому периоду деятельности кафедры: представлены результаты научной и лечебной деятельности по изучению физиологии и патологии слезоотведения на кафедре офтальмологии им. В.В. Волкова ВМедА.

Таким образом, в работе обобщен и структурирован опыт изучения дакриологии, накопленный на кафедре и показан ее вклад в отечественную и мировую дакриологию. Совокупность знаний, накопленных в прошлые годы и в настоящее время, позволяет идти в ногу со временем, а также совершенствовать диагностику и хирургическое лечение патологии слезоотведения.



**а**



**б**

**Рис. 26.** **а** — схема трансканаликулярной лазерной дакриоцисториностомии; **б** — диодный лазер «Лакхта-Милон»

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мирский М. Выдающийся хирург и клиницист // Медицинская газета. 2006. № 96.
2. Малис Ю.Г. Севастопольские письма Н.И. Пирогова 1854–1855. СПб.: Русское хирургическое общество Пирогова, 1907. 232 с.
3. Черно-Шварц Б.Н. О прекращении слезотечения и об изменениях в слезной железе после удаления слезного мешка: дис. ... д-ра медицины. СПб.: ИМХА, 1898. 91 с.
4. Чернов А.И. К вопросу о заслонках слезно-носового канала у человека и их физиологическое значение: дис. ... д-ра медицины. СПб.: ИМХА, 1902. 103 с.
5. Казас И.И. К технике вылуцения слезного мешка // Русский врач. 1912. № 44. С. 26–29.
6. Долганов В.Н. Атлас наиболее употребительных глазных операций с кратким их описанием. СПб.: Паровая тип. Н.В. Гаевского, 1908.
7. Долганов В.Н. О мягких дренажах при слезотечении и дакриоцистите // Русский офтальмологический журнал. 1924. Т. 3. № 6. 517 С.
8. Волков В.В., Бойко Э.В., Кириллов Ю.А., Рейтузов В.А. Профессор Борис Львович Поляк (к 110 летию со дня рождения) // Офтальмологические ведомости. 2009. Т. 2, № 2. С. 107–109.
9. Поляк Б.Л. Слезоотведение и его патология: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.: ВМедА, 1940.
10. Порицкий Ю.В., Бойко Э.В. Диагностика и хирургическое лечение заболеваний и повреждений слезоотводящих путей. СПб.: ВМедА, 2013. 104 с.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

11. Завьялов И.А. О хирургическом лечении заболеваний слезоотводящего аппарата у призывников и военнослужащих: учебное пособие. Л., 1968. 27 с.
12. Волков В.В., Бржеский В.В., Ушаков Н.А. Офтальмохирургия с использованием полимеров: монография. СПб.: Гиппократ, 2003. 414 с.
13. Завьялов И.А. Некоторые хирургические вмешательства на слезных путях при облитерации их верхнего отдела: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.: ВМедА, 1961.
14. Ерлышев П.А. Операция активизации верхнего слезного канальца при неустранимом нарушении функции нижнего канальца // Вестник офтальмологии. 1958. № 1. С. 36–39.
15. Поляк Б.Л. Военно-полевая офтальмология. Л., 1953.
16. Султанов М.Ю. Эластомышечная теория слезоотведения и обоснование выбора хирургических способов лечения заболеваний слезоотводящих путей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.: ВМедА, 1979.
17. Даниличев В.Ф., Куликов А.Н., Балашевич Л.И. Современная офтальмология. Руководство. 3-е изд. / Под ред. Даниличева В.Ф., Куликова А.Н. СПб.: Питер, 2021.
18. Порицкий Ю.В. Щадящая технология восстановления слезоотведения при заращении носослезного протока и устья слезных канальцев: дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2006.

## REFERENCES

1. Mirskiy M. Eminent surgeon and clinician. *Meditinskaya gazeta*. 2006; (96). (In Russ.)
2. Malis YuG. *Sevastopol letters of N.I. Pirogov 1854–1855*. Saint Petersburg: Pirogov Russian Surgical Society Publishing House; 1907. 232 p. (In Russ.)
3. Chernov BN. *About the cessation of lacrimation and about changes in the lacrimal gland after removal of the lacrimal sac* [dissertation]. Saint Petersburg: IMSA Publishing House; 1898. 91 p. (In Russ.)
4. Chernov AI. *To the question of the flaps of the lacrimal canal in humans and their physiological significance* [dissertation]. Saint Petersburg: IMSA Publishing House; 1902. 103 p. (In Russ.)
5. Kazas II. *To the technique of exfoliation of the lacrimal sac*. *Russkii vrach*. 1912;(44):26–29. (In Russ.)
6. Dolganov VN. *Atlas of the most common eye operations with a brief description of them*. Saint Petersburg: Steam Printing House N.V. Gaevsky; 1908. (In Russ.)
7. Dolganov VN. *About soft drainages in lacrimation and dacryocystitis*. *Russkii oftalmologicheskii jurnal*. 1924; 3(6): 517. (In Russ.)
8. Volkov VV, Boyko EV, Kirillov YuA, Reitzov VA. Professor Boris Lvovich Polyak (on the 110<sup>th</sup> anniversary of his birth). *Ophthalmology Journal*. 2009;2(2):107–109. (In Russ.)
9. Polyak BL. *Lacrimal drainage and its pathology* [dissertation abstract]. Leningrad: VMedA Publishing House; 1940. (In Russ.)
10. Poritskiy YuV, Boiko EV. *Diagnosis and surgical treatment of diseases and injuries of the lacrimal ducts*. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2013. 104 p. (In Russ.)
11. Zavyalov IA. *On the surgical treatment of diseases of the lacrimal apparatus in conscripts and military personnel*. Tutorial. Leningrad; 1968. 27 p. (In Russ.)
12. Volkov VV, Brzheskiy VV, Ushakov NA. *Ophthalmic surgery using polymers*. Monograph. Saint Petersburg: Gippokrat Publisher; 2003. 414 p. (In Russ.)
13. Zavyalov IA. *Some surgical interventions on the lacrimal ducts with obliteration of their upper section* [dissertation abstract]. Leningrad: VMedA Publishing House; 1961. (In Russ.)
14. Erlishev PA. *The operation of activation of the upper lacrimal canaliculus in case of fatal dysfunction of the lower canaliculus*. *Vestnik oftalmologii*. 1958;(1):36–39. (In Russ.)

15. Polyak BL. *Military field ophthalmology*. Leningrad; 1953. (In Russ.)

16. Sultanov MYu. *Elastomuscular theory of lacrimal drainage and substantiation of the choice of surgical methods for the treatment of diseases of the lacrimal ducts* [dissertation abstract]. Leningrad: VMedA Publishing House; 1979. (In Russ.)

17. Danilichev VF, Kulikov AN, Balashevich LI. *Modern ophthalmology. Managment*. 3<sup>rd</sup> ed. Danilichev VF, Kulikov AN, eds. Saint Petersburg: Piter Publisher; 2021. (In Russ.)

18. Poritskiy YuV. Gentle technology for the restoration of lacrimal drainage in case of fusion of the nasolacrimal duct and the mouth of the lacrimal canaliculi [dissertation]. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2006. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**Алексей Николаевич Куликов**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>;  
Author ID: 198153; Researcher ID: M-2094-2016;  
eLibrary SPIN: 6440-7706; e-mail: alexey.kulikov@mail.ru

**Снежана Владимировна Белокурова**, курсант 5-го курса;  
e-mail: snezhka16@icloud.com

**Юрий Владимирович Порицкий**, старший преподаватель;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0798-5848>;  
Author ID: 880835; Researcher ID: M-2283-2016;  
eLibrary SPIN: 7872-6058; e-mail: shinshil60@mail.ru

\***Алексей Анатольевич Кольбин**, начальник отделения  
клиники кафедры офтальмологии; адрес: Россия, 194044,  
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
Author ID: 892139; eLibrary SPIN: 4718-5171;  
e-mail: kolba81@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

**Aleksey N. Kulikov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;  
<https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>; Author ID: 198153;  
Researcher ID: M-2094-2016; eLibrary SPIN: 6440-7706;  
e-mail: alexey.kulikov@mail.ru

**Snezhana V. Belokurova**, 5<sup>th</sup> year cadet;  
e-mail: snezhka16@icloud.com

**Yuriy V. Poritsky**, Senior Lecturer;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0798-5848>;  
Author ID: 880835; Researcher ID: M-2283-2016;  
eLibrary SPIN: 7872-6058; e-mail: shinshil60@mail.ru

\***Aleksey A. Kol'bin**, Head of the Department of the clinic of the  
Department of Ophthalmology; address: 6, Akademika Lebedeva  
str., Saint Peterburg, 194044, Russia; Author ID: 892139;  
eLibrary SPIN: 4718-5171; e-mail: kolba81@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author