

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»  
ИНСТИТУТ «МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО»

# ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 26	№ 1	Volume 26
--------	-----	-----------

2023

«Таврический медико-биологический вестник» — рецензируемый научно-практический журнал.  
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета  
имени С. И. Георгиевского

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор  
**Н. В. Иванова**

Заместитель главного редактора  
**И. И. Фомочкина**

Ответственный секретарь  
**М. А. Плотникова**

Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,  
А. А. Воробьев, Л. ДуБаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов, С. И. Жадько, К. А. Зыков,  
И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская, Е. Ф. Кира, Ю. Л. Криворутченко,  
А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский,  
А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, Г. М. Тарман, М. А. Топчиев, О. С. Третьякова, А. Б. Хайтович,  
Т. А. Чеботарева, Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет  
имени В. И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»  
tmbv\_ma@mail.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации.  
Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученых степеней доктора наук (далее - Перечень) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки);
- 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки);
- 3.1.23. – Дерматовенерология (медицинские науки);
- 3.1.24. – Неврология (медицинские науки);
- 3.1.26 – Фтизиатрия (медицинские науки);
- 3.1.27. – Ревматология (медицинские науки);
- 3.1.28. – Гематология и переливание крови (медицинские науки);
- 3.1.29. – Пульмонология (медицинские науки).

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале, индексируются в базах РИНЦ (e\_Library.ru) и Google Scholar.

Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» —80121

Территория распространения: Российская Федерация.

Периодичность выхода — 4 номера в год.

Рекомендован к печати Ученым советом  
Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»  
(протокол № 2 от 24 января 2023 г.)

#### **УЧРЕДИТЕЛЬ**

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»

**Журнал основан в 1998 году. Издается 4 раза в год.**

© ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## ORIGINAL ARTICLES

**Балакчина А. И., Каладзе Н. Н.**

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОКРУЖНОСТИ ГОЛОВЫ И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ДОНОШЕННЫХ  
НОВОРОЖДЕННЫХ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ РЕГИОНОВ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ .....5

**Balakchina A. I., Kaladze N. N.**

COMPARATIVE ANALYSIS OF HEAD AND CHEST CIRCUMFERENCE OF TERM NEWBORN IN THE  
REPUBLIC OF CRIMEA AND SOME OTHER REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION .....5

**Бутырский А. Г., Скоромный А. Н., Новодранов В. В.**

КЛИНИКО-ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ  
СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ МЕТОДОМ NPWT .....12

**Butyrskii A. G., Skoromny A. N., Novodranov V. V.**

CLINICAL AND CYTOLOGICAL COMPARISONS IN THE CARE OF SEPTIC COMPLICATED FORMS OF  
DIABETIC FOOT SYNDROME BY NPWT METHOD .....12

**Знаменская Л. К., Тришина С. В., Гостищева Е. В., Реган О. В.**

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ (АСИТ) ПРЕПАРАТОМ  
АНТИПОЛЛИН МИКСТ СОРНЫХ ТРАВ-2 В ЛЕЧЕНИИ СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА,  
ВЫЗВАННОГО ПЫЛЬЦОЙ СОРНЫХ ТРАВ .....22

**Znamenskaya L. K., Trishina S. V., Gostishcheva E. V., Regan O.V.**

EXPERIENCE OF APPLICATION OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY (ASIT) WITH ANTIPOLLIN  
WEED MIX-2 IN THE TREATMENT OF SEASONAL ALLERGIC RHINITIS CAUSED BY WEED POLLEN .....22

**Костырной А. В., Солдатенко С. В., Гройзик К. Л., Халилова А. С.**

ГЕМАТОМЫ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ И ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА.....27

**Kostyrnoy A. V., Soldatenko S. V., Groizik K. L., Khalilova A. S.**

HEMATOMAS OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL AND RETROPERITONEAL SPACE.....27

**Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А., Гайдарева Е. К., Довгань М. А.**

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОТСЛОЙКА НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ .....36

**Porova-Petrosyan E. V., Dovgan A. A., Gaydaryova E. K.**

PREMATURE DETACHMENT OF A NORMALLY LOCATED PLACENTA .....36

**Притуло О. А., Петров А. А.**

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ  
ПСОРИАЗОМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ: 12-МЕСЯЧНОЕ  
ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....40

**Pritulo O. A., Petrov A. A.**

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LABORATORY MARKERS OF ANGIOGENESIS IN  
PATIENTS WITH PSORIASIS USING SYSTEMIC METHOTREXATE THERAPY: A 12-MONTH PROSPECTIVE  
STUDY .....40

**Притуло О. А., Бородавкин Д. В., Мараках М. Я. Н.**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АДАПАЛЕНА И БЕНЗОИЛА ПЕРОКСИДА В  
ТЕРАПИИ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ.....47

<b>Pritulo O. A., Borodavkin D. V., Marakah Marwan Yakin Naji</b> EFFICIENCY OF FIXED-DOSE COMBINATION OF ADAPALENE-BENZOYL PEROXIDE FOR THE TREATMENT OF ACNE VULGARIS .....	47
---	----

<b>Сулима А. Н., Беглицэ Д. А., Волченко И. Г., Матяш О. В.</b> КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АПОПЛЕКСИИ ЯИЧНИКА.....	54
--	----

<b>Sulima A. N., Beglice D. A., Volchenko I. G., Matyash O. V.</b> CLINICAL ASPECTS OF OVARIAN APOPLEXY .....	54
--	----

#### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

#### HISTORY OF MEDICINE

<b>Владими́рова Т. Ю., Барышевская Л. А., Завалий М. А.</b> ДОРОГА ЖИЗНИ АКАДЕМИКА СОЛДАТОВА .....	58
---	----

<b>Vladimirova T. Yu., Baryshevskaya L. A., Zavalii M. A.</b> THE ROAD OF LIFE OF ACADEMICIAN SOLDATOV.....	58
--	----

<b>Козлов Л. А., Сулима А. Н., Чикмарева К. А.</b> К ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ В КАЗАНИ (К 100-ЛЕТИЮ ВСТРЕЧИ ПРОФЕССОРА ГРУЗДЕВА В. С. И ВРАЧА МАНЕНКОВА П. В.).....	64
---	----

<b>Kozlov L. A., Sulima A. N., Chikmareva K. A.</b> ON THE HISTORY OF THE DOCTRINE DEVELOPMENT OF INFERTILE MARRIAGE IN KAZAN (TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE MEETING OF PROFESSOR GRUZDEV V. S. AND DOCTOR MANENKOV P. V.) .....	64
---	----

#### ОБЗОРЫ

#### REVIEWS

<b>Абрамова Т. Г., Федосеева В. М., Саенко Ю. С.</b> ВИТАМИН Д И МАГНИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА .....	73
---	----

<b>Abramova T. G., Fedoseeva V. M., Saenko J. S.</b> VITAMIN D AND MAGNESIUM IN THE TREATMENT OF POST-COVID SYNDROME .....	73
---	----

<b>Фоломеева Л. И., Ильченко Ф. Н.</b> ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АБДОМИНОПТОЗА И ГРЫЖ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ: КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА .....	80
---	----

<b>Folomeeva L. I., Ichenko F. N.</b> FEATURES OF SURGICAL TREATMENT OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL ABDOMINOPTOSIS AND HERNIAS AFTER BARIATRIC INTERVENTIONS: EFFICACY CRITERIA AND RISK FACTORS .....	80
--	----

<b>Черноротов В. А., Костенич В. С., Крадинова Е. А., Еременко С. Н.</b> СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ МОНОТЕРАПИЮ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	89
---	----

<b>Chernorotov V. A., Kosnenich V. S., Kradinova E. A., Eremenko S. N.</b> MODERN REHABILITATION METHODS AFTER MONOTHERAPY AND COMBINED TREATMENT OF PROSTATE CANCER .....	89
--	----

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОКРУЖНОСТИ ГОЛОВЫ И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ РЕГИОНОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Балакчина А. И.<sup>1</sup>, Каладзе Н. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, <sup>2</sup>кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Балакчина Анна Игоревна, ассистент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: anna.balakchina@mail.ru

**For correspondence:** Balakchina Anna Igorevna, Assistant, Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Infectious Diseases, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: anna.balakchina@mail.ru

### Information about authors:

**Balakchina A. I.**, <http://orcid.org/0000-0001-6239-885X>

**Kaladze N. N.**, <http://orcid.org/0000-0002-4234-8801>

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования двух антропометрических показателей физического развития - окружности головы (ОГ) и окружности грудной клетки (ОГК) доношенных новорождённых детей Республики Крым (РК). Установлены средние, минимальные и максимальные значения ОГ и ОГК новорожденных детей РК. Рассматриваемые антропометрические показатели у мальчиков достоверно больше ( $p < 0,001$ ), чем у девочек. При сравнительном анализе антропометрических данных доношенных новорожденных РК и других регионов РФ (Архангельской, Нижегородской и Белгородской областями) выявлены достоверные отличия. ОГК новорожденных мальчиков РК больше, чем ОГК новорожденных мальчиков Нижегородской области ( $p < 0,001$ ) и меньше ОГК новорожденных мальчиков Архангельской ( $p < 0,001$ ) и Белгородской ( $p < 0,001$ ) областей. ОГК девочек РК меньше ОГК новорожденных девочек Белгородской ( $p < 0,001$ ), Нижегородской ( $p < 0,01$ ) и Архангельской ( $p < 0,05$ ) областей. ОГ новорожденных мальчиков РК меньше ОГ новорожденных мальчиков Белгородской области ( $p < 0,001$ ), однако больше ОГ новорожденных мальчиков Нижегородской области ( $p < 0,001$ ). ОГ новорожденных девочек РК меньше ОГ новорожденных девочек Белгородской области ( $p < 0,001$ ), однако не имеет достоверных отличий с ОГ новорожденных девочек Нижегородской области. Установлены региональные и гендерные особенности ОГ и ОГК доношенных новорождённых детей РК в сравнении с другими регионами РФ, что подтверждает необходимость оценки физического развития новорожденных в зависимости от гендерной и региональной принадлежности.

**Ключевые слова:** доношенные новорожденные, физическое развитие, антропометрические характеристики, окружность головы (ОГ), окружность грудной клетки (ОГК).

## COMPARATIVE ANALYSIS OF HEAD AND CHEST CIRCUMFERENCE OF TERM NEWBORN IN THE REPUBLIC OF CRIMEA AND SOME OTHER REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

**Balakchina A. I., Kaladze N. N.**

*Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

The article presents the results of a study of two anthropometric indicators of physical development - head circumference (CG) and chest circumference (CC) of full-term newborn children of the Republic of Crimea (RK). The average, minimum and maximum values of OG and OGK of newborn children of the Republic of Kazakhstan were established. The considered anthropometric indicators in boys are significantly higher ( $p < 0.001$ ) than in girls. A comparative analysis of anthropometric data of full-term newborns in the Republic of Kazakhstan and other regions of the Russian Federation (Arkhangelsk, Nizhny Novgorod and Belgorod regions) revealed significant differences. OGK of newborn boys in the Republic of Kazakhstan is higher than OGK of newborn boys in the Nizhny Novgorod region ( $p < 0.001$ ) and less OGK of newborn boys in the Arkhangelsk ( $p < 0.001$ ) and Belgorod ( $p < 0.001$ ) regions. OGK of girls in the Republic of Kazakhstan is less than OGK of newborn girls in Belgorod ( $p < 0.001$ ), Nizhny Novgorod ( $p < 0.01$ ) and Arkhangelsk ( $p < 0.05$ ) regions. OG of newborn boys in the Republic of Kazakhstan is less than OG of newborn boys in the Belgorod region ( $p < 0.001$ ), but more OG of newborn boys in the Nizhny Novgorod region ( $p < 0.001$ ). The OH of newborn girls in the Republic of Kazakhstan is less than the OH of newborn girls in the Belgorod region ( $p < 0.001$ ), however, it does not have significant differences with the OG of newborn girls in the Nizhny Novgorod region. The regional and gender characteristics of the MG and OGK of full-term newborns of the Republic of Kazakhstan were established in comparison with other regions of

the Russian Federation, which confirms the need to assess the physical development of newborns depending on gender and regional affiliation.

**Key words:** full-term newborns, physical development, anthropometric characteristics, head circumference (HC), chest circumference (CC).

Физическое развитие является уникальным индикатором здоровья населения, с помощью которого удастся проследить как эпохальные изменения биологической природы человека, так и сравнительно кратковременные эффекты в отношении популяционной совокупности [1]. При анализе здоровья новорожденных детей оценка физического развития является обязательной, основными показателями которой являются антропометрические характеристики. Однако абсолютное определение «нормы» массы тела, длины тела, окружности головы и грудной клетки отсутствуют. В медицине под нормой понимают среднестатистический вариант. Антропометрические характеристики новорожденного сравнивают с антропометрическими характеристиками других новорожденных аналогичного пола. Стандарты физического развития детей получают путем измерений, проводимых у детей, имеющих различную территориальную принадлежность, и соответственно, проживающих в различных эколого-эпидемиологических и социально-экономических условиях. Экстраполирование этих данных на детей, родившихся и живущих на разных территориях может ошибочно определять их развитие как аномальное [2; 3; 4]. В Республике Крым стандарты физического развития детей Крыма были разработаны в конце 1950 годов И.С. Севериновым [5]. Позже изучением физическим развития детей Крыма занималась Г.И. Неуймина [6; 7; 8]. Однако эти исследования касались детей более старшего возраста, физическое развитие новорожденных детей авторами не рассматривалось или носило фрагментарный характер. Другими исследователями были определены региональные и гендерные особенности массы и длины тела доношенных новорожденных и их взаимосвязь с возрастом матери [9; 10], однако не учитывались такие показатели физического развития новорожденных как окружность головы и грудной клетки, что и определяет актуальность настоящей работы.

Цель работы – сравнительный анализ региональных и гендерных особенностей окружности головы и грудной клетки доношенных новорожденных Республики Крым с другими регионами Российской Федерации.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом №1». Проведен ретроспективный анализ медицинской документации: 1300 Истории родов (фор-

ма № 096/у) доношенных новорожденных, матери которых постоянно проживают на территории Республики Крым. Были проанализированы окружность головы (ОГ) и окружность грудной клетки (ОГК) 1300 доношенных новорожденных детей: мальчиков – 640 (49,23%), девочек – 660 (50,77%).

Критерии включения: здоровые доношенные новорожденные, матери которых являются коренными жительницами Республики Крым.

Критерии исключения: срок гестации новорожденных менее 37 и более 42 недель, оценка по шкале Апгар менее 8/8 баллов, врожденные пороки развития, постоянное проживание матерей новорожденных за пределами Республики Крым.

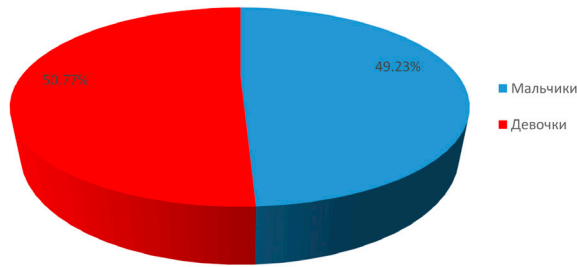
Проведен анализ окружности головы доношенных новорожденных Республики Крым в группах мальчиков и девочек в интервале от 30 до 39 см. В связи с чем, новорожденные были разделены на 10 групп в зависимости от окружности головы: 30 см, 31 см, 32 см, 33 см, 34 см, 35 см, 36 см, 37 см, 38 см, 39 см. Анализ окружности грудной клетки доношенных новорожденных Республики Крым в группах мальчиков и девочек осуществлен в диапазоне от 28 до 39 см. В связи с чем, новорожденные были разделены на 12 групп в зависимости от окружности головы: 28 см, 29 см, 30 см, 31 см, 32 см, 33 см, 34 см, 35 см, 36 см, 37 см, 38 см, 39 см.

Сравнительный анализ ОГ и ОГК доношенных новорожденных Республики Крым проводился с антропометрическими показателями доношенных новорожденных Архангельской, Белгородской и Нижегородской областей, приведенными в литературных источниках [1; 11; 12].

Статистическую обработку проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10. Анализ антропометрических данных проведен методом вариационной статистики. Определены средняя арифметическая величина ( $M$ ), среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), минимальная ( $Min$ ) и максимальная ( $Max$ ) величины ОГ и ОГК доношенных новорожденных Республики Крым. Достоверность различия признаков оценивалась по  $t$ -критерию Стьюдента. Данные считались достоверными при  $p < 0,05$ .

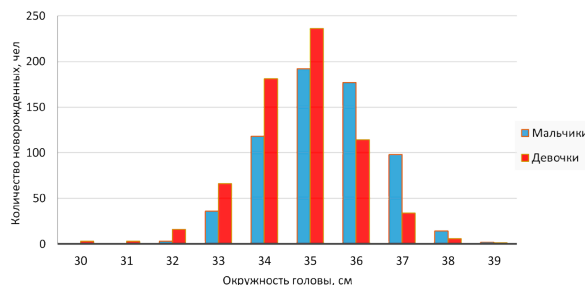
#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Гендерный состав доношенных новорожденных РК представлен на рисунке 1, из которого следует, что соотношение мальчиков (49,23%) и девочек (50,77%) было примерно равным.



**Рис. 1.** Распределение доношенных новорожденных Республики Крым по гендерной принадлежности

Распределение доношенных новорожденных мальчиков и девочек Республики Крым в зависимости от ОГ представлено на рис. 2.



**Рис. 2.** Распределение доношенных новорожденных Республики Крым по ОГ в зависимости от гендерной принадлежности

Как видно на рис. 2 у максимального количества детей Республики Крым параметры ОГ находились в пределах 34-36 см: 487 (76,10%) мальчиков и 531 (80,45%) девочка. Наибольшее количество новорожденных имело ОГ 35 см: мальчики 192 (30%), девочки 236 (35,76%). Данный диапазон имеет практически одинаковое распределение для мальчиков и девочек. Меньшее количество детей зафиксировано в группе с ОГ 34 см: 118 (18,44%) новорожденных мужского пола и 181 (27,42%) женского. В группе с ОГ 36 см преобладали мальчики (177 (27,66%) и 114 (17,27%) соответственно) ( $p>0,05$ ). Обращает внимание, что у минимального количества малышей значения ОГ находятся в пределах 37 см и более (17,81% – мальчики и 6,21% – девочки) – максимальное значение составило 39 см для обоих полов, или же 33 см и менее (6,09% и 13,34% соответственно) – при этом минимальное значение у мальчиков составило 32 см, у девочек – 30 см

Средние, минимальные и максимальные значения ОГ мальчиков и девочек представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, среднее значение ОГ мальчиков было достоверно больше ( $p<0,001$ ) среднего значения ОГ девочек.

Значения ОГ детей Республики Крым в сравнении с другими регионами РФ (по данным литературы [1; 11, 12] представлены в таблице 2.

Таблица 1

**Основные характеристики ОГ доношенных новорожденных Республики Крым в зависимости от гендерной принадлежности**

Переменная	Окружность головы мальчиков, см. (n=640)	Окружность головы девочек, см. (n=660)
$M\pm\sigma$	$35,35\pm 1,21^{***}$	$34,72\pm 1,22$
Min	32	30
Max	39	39

**Примечание:** \*\*\* –  $p<0,001$  - достоверность различий по t-критерию Стьюдента

Таблица 2

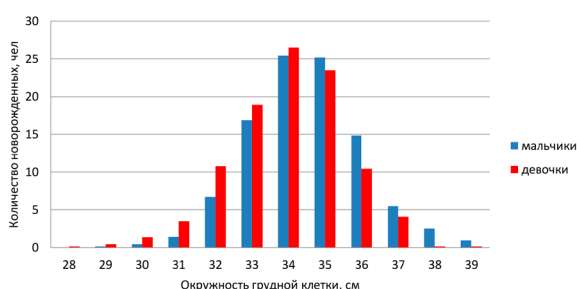
**Сравнительная характеристика ОГ доношенных новорожденных РК и других регионов Российской Федерации**

Регион РФ	Окружность головы мальчиков, см. $M\pm\sigma$	Окружность головы девочек, см. $M\pm\sigma$
Республика Крым	$35,35\pm 1,21$	$34,72\pm 1,22$
Архангельская область [1]	нет данных	нет данных
Нижегородская область [11]	$34,7\pm 1,70^{***}$	$34,8\pm 1,61$
Белгородская область [12]	$35,70\pm 1,66^{***}$	$35,28\pm 1,66^{***}$

**Примечания:** достоверность различий по t-критерию Стьюдента в сравнении с показателями Республики Крым: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ .

Как видно из таблицы 2 по сравнению с другими регионами РФ ОГ новорожденных мальчиков РК достоверно больше ( $p < 0,001$ ), чем ОГ новорожденных мальчиков Нижегородской области и достоверно меньше ( $p < 0,001$ ) ОГ новорожденных мальчиков Белгородской области. ОГ девочек РК не имеет достоверных отличий с ОГ девочек Нижегородской области ( $p > 0,05$ ), однако достоверно меньше аналогичных показателей детей Белгородской области ( $p < 0,001$ ). Литературных данных по ОГ новорожденных детей Архангельской области в доступной нам литературе не найдено.

Распределение доношенных новорожденных мальчиков и девочек РК в зависимости от ОГК представлено на рис. 3.



**Рис. 3.** Распределение доношенных новорожденных Республики Крым по ОГК в зависимости от гендерной принадлежности

Как следует из рис. 3, у максимального количества новорожденных Республики Крым параметры ОГК зарегистрированы в пределах 33-36 см: 527 (82,33%) мальчиков и 524 (79,40%) девочки. При этом группа с ОГК 33 см составляла 108 (16,87%) и 125 (18,94%) детей соответственно, группа с ОГК 34 см – 163 (25,47%) мальчика и 175 (26,52%) девочек, группа с ОГК 35 см – 161 (25,15%) новорожденный мальчик и 155 (23,49%) новорожденных девочек, а группа с ОГК 36 см – 95 (14,84%) мальчиков и 69 (10,45%) девочек. Меньшее количество новорожденных входит в соседние диапазоны. Так 43 (6,72%) мальчика и 71 (10,76%) девочка имеют ОГК 32 см. В то же время значение ОГК 37 см зафиксировано у 35 (5,47%) малышей мужского пола и 27 (4,09%) женского. Обращает внимание, что у минимального количества малышей значения ОГК находятся в пределах 38 см и более (3,44% – мальчики и 0,30% – девочки) – максимальное значение составило 39 см для обоих полов, или же 31 см и менее (2,04% и 5,45% соответственно) – при этом минимальное значение у мальчиков составило 29 см, у девочек – 28 см.

Средние, минимальные и максимальные значения ОГК мальчиков и девочек представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Основные характеристики ОГК доношенных новорожденных Республики Крым в зависимости от гендерной принадлежности**

Переменная	Окружности грудной клетки мальчиков, см. (n=640)	Окружность грудной клетки девочек, см. (n=660)
$M \pm \sigma$	34,49 ± 1,55	33,98 ± 1,55***
Min	29	28
Max	39	39

**Примечания:** \*\*\* –  $p < 0,001$  - вероятность различий по t-критерию Стьюдента

Как видно из таблицы 3 среднее значение ОГК мальчиков достоверно больше ( $p < 0,001$ ) среднего значения ОГК девочек.

Значения ОГК детей Крыма в сравнении с другими регионами РФ (по данным литературы [1; 11; 12]) представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Сравнительная характеристика ОГК доношенных новорожденных Республики Крым и других регионов РФ**

Регион РФ	Окружности грудной клетки мальчиков, см. $M \pm \sigma$	Окружности грудной клетки девочек, см. $M \pm \sigma$
Республика Крым	34,49 ± 1,55	33,98 ± 1,55
Архангельская область [1]	34,8 ± 1,50***	34,2 ± 1,90*
Нижегородская область [11]	34,2 ± 1,47***	34,1 ± 1,52 **
Белгородская область [12]	34,62 ± 1,82 ***	34,23 ± 1,92***

**Примечания:** достоверность различий по t-критерию Стьюдента в сравнении с показателями Республики Крым: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .



Как следует из таблицы 4 по сравнению с другими регионами РФ ОГК новорожденных мальчиков РК достоверно меньше ОГК новорожденных мальчиков Белгородской и Архангельской области ( $p < 0,001$ ), и достоверно больше, чем ОГК новорожденных мальчиков Нижегородской области ( $p < 0,001$ ). ОГК новорожденных девочек РК достоверно меньше ОГК новорожденных девочек Архангельской ( $p < 0,05$ ), Нижегородской ( $p < 0,01$ ) и Белгородской ( $p < 0,001$ ) областей.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании выявлено, что ОГ ( $35,35 \pm 1,21$  см) и ОГК ( $34,49 \pm 1,55$  см) мальчиков РК достоверно больше ОГ ( $34,72 \pm 1,22$  см) и ОГК ( $33,98 \pm 1,55$  см) девочек РК, что совпадает с литературными данными [1-10; 12] и что, вероятно, связано с половым диморфизмом. В научных источниках часто акцентируют внимание на комплексе признаков, которые соответствуют типично мужскому и женскому дефинитивным морфологическим вариантам, взаимным внутригрупповым корреляциям этих размеров, степени взаимной трансгрессии у двух полов внутригрупповой вариативности различных соматических характеристик, гипотезе существования самостоятельного направления соматической вариации между двумя полами [13]. Антропометрические характеристики новорожденных мальчиков выше антропометрических показателей новорожденных девочек, что вполне логично, т.к. половой диморфизм размеров тела новорожденных — хорошо известный факт, связанный с более жестким внутриутробным отбором у более экочувствительных мальчиков [14].

При сравнении значений ОГК новорожденных мальчиков РК с ОГК мальчиков других регионов РФ (Архангельской, Нижегородской и Белгородской областями) выявлены отличия. ОГК новорожденных мальчиков Республики Крым достоверно больше, чем ОГК новорожденных мальчиков Нижегородской ( $p < 0,001$ ) области и достоверно меньше ОГК новорожденных мальчиков Архангельской ( $p < 0,001$ ) и Белгородской ( $p < 0,001$ ) областей. Это может быть связано с разными природно-климатическими и географическими условиями. Следовательно, новорожденные мальчики имеют максимальную ОГК в северной части России (Архангельская область), чуть меньшую ОГК - в юго-западной (Белгородская область) и южной (РК) части РФ. Наименьшую ОГК имели новорожденные мальчики в центральной части России (Нижегородская область).

Разные параметры ОГК у новорожденных девочек Республики Крым и других регионов РФ вероятно также связаны с разными природно-климатическими и географическими условиями. ОГК

девочек РК достоверно меньше массы тела новорожденных девочек Белгородской ( $p < 0,001$ ), Нижегородской ( $p < 0,01$ ) и Архангельской ( $p < 0,05$ ) областей. Наибольшая ОГК была выявлена у девочек в юго-западной части России (Белгородская область). Меньшую ОГК имели девочки из центральной (Нижегородская область) и северной (Архангельская область) части России. Наименьшую ОГК имели новорожденные девочки на юге России (РК).

При анализе ОГ новорожденных можно говорить о следующих закономерностях: по сравнению с другими регионами РФ ОГ новорожденных мальчиков РК достоверно меньше ОГ новорожденных мальчиков Белгородской области ( $p < 0,001$ ), однако достоверно больше ОГ новорожденных мальчиков Нижегородской области ( $p < 0,001$ ). ОГ новорожденных девочек РК достоверно меньше ОГ новорожденных девочек Белгородской области ( $p < 0,001$ ), однако не имеет достоверных отличий с ОГ новорожденных девочек Нижегородской области. Таким образом наибольшая ОГ, как для мальчиков, так и для девочек выявлена в юго-западной части России (Белгородская область).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены региональные и гендерные особенности таких антропометрических показателей физического развития как ОГ и ОГК доношенных новорожденных детей РК. Антропометрические характеристики мальчиков достоверно больше ( $p < 0,001$ ) антропометрических характеристик девочек. Установлены достоверные отличия между ОГ и ОГК доношенных новорожденных детей Республики Крым и антропометрическими данными доношенных новорожденных детей Нижегородской, Белгородской и Архангельской областей. Новорожденные мальчики Республики Крым имеют большую ОГК по сравнению с мальчиками Нижегородской области ( $p < 0,001$ ), и меньшую, в сравнении с новорожденными мальчиками Архангельской ( $p < 0,001$ ) и Белгородской ( $p < 0,001$ ) областями. ОГК новорожденных девочек Республики Крым достоверно меньше, чем у девочек, рожденных в Белгородской ( $p < 0,001$ ) Нижегородской ( $p < 0,01$ ) и Архангельской ( $p < 0,05$ ) областях. ОГ новорожденных, как мальчиков, так и девочек Республики Крым меньше, чем у новорожденных детей из Белгородской ( $p < 0,001$ ) области. ОГ мальчиков РК достоверно больше ОГ мальчиков из Нижегородской области ( $p < 0,001$ ), а ОГ девочек, рожденных в РК меньше ОГ девочек Нижегородской области ( $p > 0,05$ ).

Наличие региональных и гендерных особенностей таких антропометрических показателей физического развития как ОГ и ОГК доношенных

новорождённых детей Республики Крым подтверждает необходимость оценки физического развития новорожденных в зависимости от гендерной и региональной принадлежности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

**Funding.** This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. Сб. мат-лов (выпуск VI). Под ред. А. А. Баранова, В. Р. Кучмы. М: Изд-во Педиатр; 2013.

2. Оводкова О. Н., Ипполитова Л. И., Loseva Н. О., Скляднева К. А. Оценка физического развития новорожденных детей Воронежской области. Вестник новых медицинских технологий. 2011;18(2):440–442.

3. Кузмичев Ю. Г., Богомоллова Е. С., Калюжный Е. А. Информативность региональных и международных стандартов оценки длины и массы тела детей и подростков. Медицинский альманах. 2015;(2):83–86.

4. Кучма В. Р., Скоблина Н. А. Информативность оценки физического развития детей и подростков при популяционных исследованиях. Вопросы современной педиатрии 2008;7(1):26–28.

5. Северинов И. С. Физическое развитие, состояние здоровья учащихся и гигиеническая характеристика типовых сельских школ Крымской области: Дис. ... канд. мед. наук. Симферополь; 1959.

6. Неуймина Г. И. Новые данные о функциональных параметрах крымских детей. Вестник физиотерапии и курортологии. 2001;3(7):77–78.

7. Неуймина Г. И. Оценка основных параметров физического развития школьников Крыма. Вестник физиотерапии и курортологии. 2000;4(6):67–69.

8. Быкова Н. Л., Геращенко Э. Ф., Неуймина Г. И. Анализ показателей физического развития подростков в различных по загрязнению окружающей среды районах Республики Крым. Научное обозрение. 2020;4:12–16.

9. Балакчина А. И., Каладзе Н. Н., Лагунова Н. В. Региональные особенности возраста матерей и антропометрических характеристик новорожденных детей Республики Крым. Мать и дитя

в Кузбассе. 2022;3(90):86–92. doi:10.24412/2686-7338-2022-3-86-92.

10. Балакчина А. И., Каладзе Н. Н. Гендерные и региональные особенности физического развития доношенных новорожденных Республики Крым. Таврический медико-биологический вестник. 2022;3(25):19–26. doi:10.29039/2070-8092-2022-25-3-21-28.

11. Богомоллова Е. С., Кузмичев Ю. Г., Матвеева Н. А. [и др.]. Методы изучения и оценки физического развития и подростков: учебное пособие. Под ред. д.м.н.проф. Е. С. Богомолловой; 2-е изд. Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии; 2018.

12. Крикун Е. Н. Корреляционные связи между морфофункциональными показателями матерей и их новорожденных. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2009;12(8):58–67

13. Горбачева А. К., Федотова Т. К. Половой диморфизм размеров тела на старте постнатального онтогенеза: этнические аспекты. WSCHODNIE PARTNERSTWO. 2014;4:68–75.

14. Wolanski N. Rozwoj biologyczny czlowieka. C.1,2. Warszawa: PAN; 1986.

#### REFERENCES

1. Physical development of children and adolescents of the Russian Federation. A. A. Baranov, V. R. Kuchma (eds). Moscow: Pediatr 2013. (In Russ.).

2 Ovodkova O. N., Ippolitova L. I., Loseva N. O., Sklyadneva K. A. Assessment of the physical development of newborn children in the Voronezh region. Bulletin of new medical technologies. 2011;18(2):440–442. (In Russ.).

3. Kuzmichev Y. G., Bogomolova E. S., Kalyuzhny E. A. Informational content of regional and international standards of evaluation of length and body mass of children and teenagers. Meditsinskiy al'manakh. 2015;(2):83–86. (In Russ.).

4. Kuchma V. R., Skoblina N. The informative value of evaluation of physical development of children and under sprouts with population-based studies. Voprosy sovremennoj pediatrii 2008;7(1):26–28. (In Russ.).

5. Severinov I. S. Physical development, health status of students and hygienic characteristics of typical rural schools in the Crimean region. Avtoref. Candidate diss. Sim., 1959. (In Russ.).

6. Neuymina G. I., New data on the functional parameters of the Crimean children. Neuymina. Bulletin of physiotherapy and balneology. 2001;3(7):77–78. (In Russ.).

7. Neuymina G. I., Assessment of the main parameters of physical development of schoolchildren

of the Crimea. Bulletin of physiotherapy and balneology. 2000;4(6):67-69. (In Russ.).

8. Bykova N. L., Geraschenko E. F., Neuymina G. I. Analysis of indicators of physical development of teenagers in different regions of the Crimea on the environmental pollution. Scientific review. 2020;4:12-16. (In Russ.).

9. Balakchina A. I., Kaladze N. N., Lagunova N. V. Regional features age of mother and anthropometric characteristics of newborn children Republic of Crimea. Mother and child in Kuzbass. 2022; 3(90):86-92. (In Russ.) doi:10.24412/2686-7338-2022-3-86-92.

10. Balakchina A. I., Kaladze N. N. Gender and regional characteristics physical development of term newborn in the Republic of Crimea. Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 2022;3(25):19-26. (In Russ.) doi:10.29039/2070-8092-2022-25-3-21-28.

11. Bogomolova E. S., Kuzmichev Yu. G., Matveeva N. A. Methods for studying and assessing physical development and adolescents: textbook. Ed.MD, prof. E. S. Bogomolova; 2nd ed. N. Novgorod:Publishing house of the Nizhny Novgorod State Medical Academy; 2018. (In Russ.).

12. Krikun E. N. Correlations between morphofunctional parameters of mothers and their newborns. Scientific statements of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy, 2009;12(8):58–67. (In Russ.).

13. Gorbacheva A. K., Fedotova T. K. Sexual dimorphism of body sizes at the start of postnatal ontogenesis: ethnic aspects. WSCHODNIE PARTNERSTWO.2014; 4:68-75 (In Russ.).

19. Wolanski N. Rozwoj biologyczny czlowieka.C.1,2. Warszawa: PAN; 1986. (In Polish).

## КЛИНИКО-ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ МЕТОДОМ NPWT

Бутырский А. Г.<sup>1</sup>, Скоромный А. Н.<sup>1</sup>, Новодранов В. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского, 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи №6» (ГБУЗ РК «Симферопольская КБ СМП №6»), 295026, ул. Гагарина, 15, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Бутырский Александр Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: albut@rambler.ru

**For correspondence:** Aleksandr G. Butyrskii, PhD, Ass.-Professor at the Department of General Surgery, Anesthesiology-Reanimatology and Emergency Medical Aid, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: albut@rambler.ru

### Информация об авторах:

Butyrskii A. G., <http://orcid.org/0000-0001-5415-3756>

Skoromny A. N., <http://orcid.org/0000-0002-9409-0355>

Novodranov V. V., <http://orcid.org/0000-0002-4566-3313>

### РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний и самое распространенное эндокринное заболевание в современном мире. Одно из частых осложнений СД – синдром диабетической стопы (СДС). Цель исследования: улучшение результатов лечения деструктивных форм СДС при использовании метода NPWT. Проведен ретроспективно-проспективный анализ результатов лечения 30 больных с СДС, перенесших оперативные вмешательства по поводу обширных флегмон стопы. Больные были разделены на 2 группы: с использованием NPWT (I группа, 15 человек) и без нее (II группа, 15 человек) на фоне проводимого стандартного медикаментозного лечения согласно принятым протоколам. NPWT обеспечивалась с помощью аппаратов Lohmann & Rauscher, Австрия, или Vivatech (США) в режиме постоянного и переменного вакуума в зависимости от фаз раневого процесса. Метод начинали применять на 3-4-е сутки после вскрытия флегмоны и некрэктомии. В качестве цитологических критериев мы обсчитывали данные мазков-отпечатков, полученных по Покровской-Макарову и по Камаеву, которые фиксировали в метаноле и окрашивали по Гимзе-Романовскому. Препараты изучали под микроскопом с масляной иммерсией при увеличении 400 и 1000. Клинические данные оценивали по визуальным данным оценки грануляционной ткани и скорости эпителизации. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием t-критерия Стьюдента. За достоверную принималась разность средних значений при  $p < 0,05$ . Кроме того, мы получали данные в относительной форме на 100 пациентов. Наши наблюдения показали, NPWT дает хорошие результаты со стимуляцией роста ГТ и ускорением эпителизации. Этот эффект объясняется ингибированием отдельных механизмов патогенеза раневого процесса. Обнаружено повышение местных иммунных реакций, активацией клеточного иммунитета с уменьшением количества нейтрофильных лейкоцитов, изменением их состава с появлением зрелых форм и усилением их способности к завершеному фагоцитозу, а также увеличением гистиогенных клеточных элементов.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, флегмоны стопы, вакуум-терапия, раневой процесс, цитологическое исследование

### CLINICAL AND CYTOLOGICAL COMPARISONS IN THE CARE OF SEPTIC COMPLICATED FORMS OF DIABETIC FOOT SYNDROME BY NPWT METHOD

Butyrskii A. G.<sup>1</sup>, Skoromny A. N.<sup>1</sup>, Novodranov V. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of V. Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Municipal Emergency Hospital No 6, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common chronic diseases and the most frequent endocrine disease worldwide. One of the most common complications of DM is diabetic foot syndrome (DFS). The goal of the study: to improve the results of the treatment of destructive forms of DFS using the NPWT method. A retrospective-prospective analysis of the results of treatment of 30 patients with DFS who underwent surgery for extensive foot phlegmon was carried out. The patients were divided into 2 groups: with the use of NPWT (group I, 15 patients) and without it (group II, 15 patients) against the background of standard medical treatment according to accepted protocols. NPWT was provided with devices of Lohmann & Rauscher (Austria) or Vivatec (USA) in the constant and variable vacuum mode, depending on the phase of wound process. The method was started to be applied on the 3-4th day after opening phlegmon and necrectomy. As cytological criteria, we counted the data

of smear-prints obtained by Pokrovskaya-Makarov and Kamayev, which were fixed in methanol and stained by Giemsa-Romanovsky. The glasses were examined under oil immersion microscope at magnifications of 400 and 1000. Clinical data were assessed by visual assessment of granulation tissue and epithelialization rate. The data obtained were processed by the method of variation statistics with the calculation of average values (M), the estimation of the probability of discrepancies (m), and the assessment of evidence using the Student's t-test. The difference between the mean values at  $p < 0.05$  was taken as evident. In addition, we obtained data in relative form per 100 patients. Our study demonstrated good results of NPWT with stimulation of granulation tissue growth and acceleration of epithelialization. This effect is explained by the inhibition of individual mechanisms of wound process pathogenesis. An increase in local immune responses, activation of cellular immunity with a decrease of number of neutrophils, change in cellular composition with the appearance of mature forms and increase in ability of complete phagocytosis, as well as an increase in histiogenic cellular elements were discovered.

**Key words:** diabetic foot syndrome, foot phlegmons. NPWT, wounds, cytological study

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний и самое распространенное эндокринное заболевание в современном мире. В настоящее время приравнивается к «неинфекционной эпидемии XXI века» в связи с его огромной распространенностью, а также с самой ранней из всех хронических заболеваний инвалидизацией больных и высокой смертностью [1]. По прогнозам Международной Диабетической Федерации, к 2030 году численность больных СД достигнет 435 млн человек, а к 2035 году – 592 млн человек [2].

В России в настоящее время насчитывается более 4 млн таких пациентов. Различные нарушения структуры и функции мягких тканей и скелета нижних конечностей – наиболее частая причина обращения пациентов с СД за медицинской помощью по поводу осложнений (диабетическая нейропатия, нейроостеоартропатия, синдром диабетической стопы) [3].

Синдром диабетической стопы (СДС) осложняет течение СД в 25 % случаев [4]. СДС определяется как инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени. Хирургическое лечение СДС – одна из серьезных проблем практической хирургии. Осложненные случаи гнойно-некротического процесса на фоне нейро- и ангиопатии требуют госпитализации продолжительностью от 30-40 дней до 2 месяцев. Половина пациентов, которые перенесли тяжелый гнойно-некротический процесс на фоне нейроишемической формы СДС, умирают в течение первого года после операции [5; 6].

Методов лечения СДС предложено много [3; 7-13]. Среди них, например, ультразвуковая обработка, позволяющая селективно удалять участки некроза, гнойно-фибринозного налета, нежизнеспособные ткани с микрофлорой и раневой биопленкой. Последняя является важнейшей причиной длительного заживления ран. Биопленка – микробное сообщество, состоящее из клеток бактерий, которые прикреплены к поверхности

или друг к другу и составляют лишь 5-35% массы биопленки, заключенные в матрикс синтезированных ими веществ, являющийся фактором устойчивости и представляющий собой слизистополимерный слой, включающий липополисахариды, протеогликаны, гликопротеиды, эндополисахариды, аналогичные веществу клеточной стенки, гликокаликса и капсул бактерий [14].

Распространение получил метод лечения отрицательным давлением, или VAC-терапия. Многочисленные авторы указывают на его высокую эффективность при вяло гранулирующих ранах, в том числе при СДС. Д. В. Терсков и соавторы [10] показывают, что метод вакуумно-инстилляционной терапии способствует очищению и закрытию раневых дефектов стоп быстрее, чем при стандартном местном лечении и использовании классической методики NPWT. Циклическое орошение раневого ложа 1% раствором диоксида приводит к более быстрой деконтаминации раны, позволяет эффективно удалять воспалительный экссудат и поддерживать в ране влажную среду. Эффективность инстилляцией оксидом азота под вакуумной повязкой показал А. И. Провадо и соавторы [15].

Н. М. Грекова и соавторы [11] считают, что использование метода в мультидисциплинарном комплексном лечении СДС даже снижает количество высоких ампутаций.

Цель исследования: улучшение результатов лечения гнойно-осложненных форм СДС при использовании метода NPWT.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективно-проспективный анализ результатов лечения 30 больных с СДС, перенесших оперативные вмешательства по поводу обширных флегмон стопы в условиях 2-го хирургического отделения ГБУЗ РК СКБ СМП №6. Больные были разделены на 2 группы: с использованием NPWT (I группа, 15 человек) и без нее (II группа, 15 человек) на фоне проводимого стандартного медикаментозного лечения согласно принятым протоколам. NPWT обеспечивалась с помощью индивидуальных аппаратов Lohmann &

Rauscher (Австрия) или Vivatech (США) в режиме постоянного и переменного вакуума в зависимости от фаз раневого процесса. Метод начинали применять на 3-4-е сутки после вскрытия флегмоны и некрэктомии. Максимальный срок применения метода составил 2 недели, т.к. опыт показывает, что дальнейшее использование метода мало эффективно.

Цитологическими критериями послужили данные мазков-отпечатков, полученных по Покровской-Макарову и по Камаеву, фиксировали в метаноле, окрашивали по Гимзе-Романовскому. Мазки отпечатки получали на 5-е, 10-е и 15-е сутки после вскрытия флегмон. Препараты изучали под микроскопом с масляной иммерсией при увеличении 400 и 1000. Клинические данные оценивали визуально по состоянию грануляционной ткани (ГТ) и характеру эпителизации.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с вычислением средних

величин (М), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием t-критерия Стьюдента. За достоверную принималась разность средних значений при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 5 дней в ранах, лечившихся с применением NPWT (а в некоторых случаях и ранее), начинались процессы очистки поверхности от лейкоцитарно-некротического детрита и появление роста ГТ (средний срок появления грануляций составил  $6 \pm 1,5$  дней), в то время как в ранах, лечившихся без применения NPWT, лишь у отдельных пациентов происходило появление единичных грануляций. Краевая эпителизация также наблюдалась только в I группе (средний срок начала эпителизации составил  $8 \pm 0,9$  дней), во II группе в это время еще эпителизации не наблюдалось (таблица 1, рисунки 1-3).

Таблица 1

#### Клинические данные

	1 группа	2 группа	p
Рост ГТ, сутки	$6 \pm 1,5$	$14 \pm 1,7$	$< 0,05$
Эпителизация, сутки	$8 \pm 0,9$	$18 \pm 1,2$	$< 0,05$



Рис.1. Стопа через 5 дней после вскрытия флегмоны



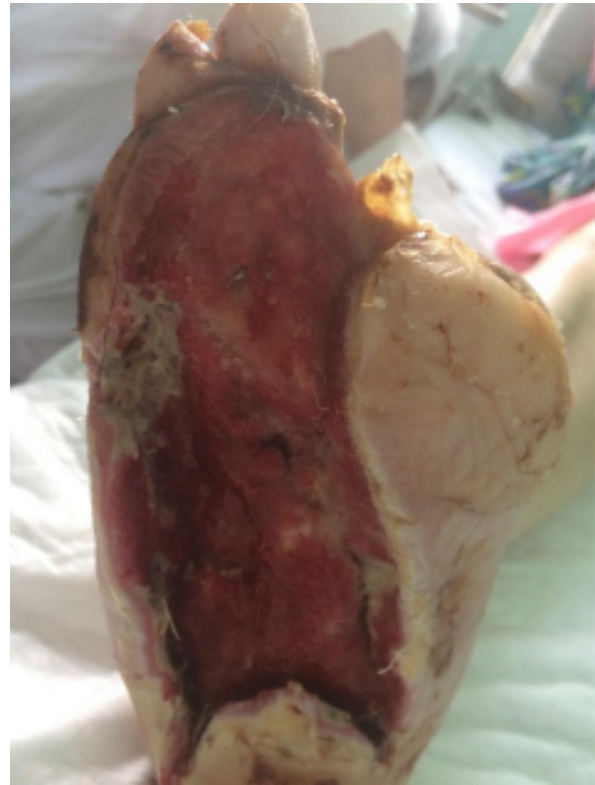
Рис. 2. Стопа через 5 дней лечения стандартным методом: отсутствие в состоянии раны

В этот срок лечения в I группе наблюдалась статистически достоверная динамика цитологических признаков регенерации по сравнению с началом лечения, а в контрольной группе четкой динамики не отмечалось. Так, при использовании NPWT количество нейтрофильных лейкоцитов уменьшалось практически в 1,5 раза (с 93,4 до 64,9;  $p < 0,05$ ), а количество их альтерированных форм в 1,4 раза (с 86,1 до 65;  $p < 0,05$ ). В то же время в цитологической картине несколько увеличивается количество лимфоцитов, появляются фибробласты, в 7-10 раз увеличивается количество полибластов и макрофагов, то есть можно говорить о местной активации ретикуло-эндотелиальных элементов с естественным усилением фагоцитоза как показателям клеточного иммунитета. Проводя сравнительный анализ мазков-отпечатков в этот период, следует отметить некоторую активизацию клеток в также и во II группе, однако она носит скромный характер, во многих случаях статистически недостоверна, не оказывает существенного влияния на клиническое течение процесса.

Так, количество лейкоцитов практически не меняется (уменьшается на 8%), количество их деструктивно-дистрофических форм несколько снижается (в 1,2 раза), это сопровождается лишь незначительным увеличением фагоцитарных и гистиогенных элементов (количество фибробластов меньше по сравнению с опытной группой в 2,7 раза, количество полибластов – в 3,5 раза, количество макрофагов - в 3 раза), что, естественно, сказывается на замедленных процессах регенерации (таблица 2, рисунки 4-9). Оценивая в целом характер цитологической картины, можно сказать, что уже в этот период в I группе она сменяется воспалительно-регенераторным типом, или, правильнее говоря, регенераторно-воспалительным, в то время как во II группе она все еще остается соответствующей дегенеративно-воспалительному типу.

Через 10 дней в ранах, которые лечились с применением NPWT, активно шли процессы роста ГТ и эпителизации, в то время как в ранах, лечившихся без применения NPWT, имела место лишь эпителизация и у отдельных пациентов происходило появление единичных грануляций. В этот срок лечения в I группе продолжала нарастать статистически достоверная динамика цитологических признаков регенерации по сравнению с началом лечения, во II группе в это время динамика также прослеживалась, но с отставанием по времени.

При использовании NPWT количество нейтрофильных лейкоцитов уменьшилось в 1,7 раза (до 52,6;  $p < 0,05$ ), а количество их поврежденных форм – почти в 2 раза (до 44,6;  $p < 0,05$ ). В то же время значительно нарастает



**Рис.3. Стопа через 5 дней лечения методом NPWT.**

количество фибробластов – до 8,2%, продолжается активное увеличение количества полибластов и макрофагов (таблица 2). Сравнивая клеточные элементы в этот период, следует отметить активизацию клеточных элементов и во II группе за счет уменьшения нейтрофильных лейкоцитов и увеличения фагоцитарно-компетентных клеток, однако их функциональные возможности значительно снижены, что отражается в большом количестве незавершенного и извращенного фагоцитоза. Количество лейкоцитов уменьшается в 1,3 раза, количество их деструктивно-дистрофических форм снижается умеренно (в 1,9 раза), сохраняется до 2 плазмочитов в поле зрения, это сопровождается лишь незначительным увеличением фагоцитарных и гистиогенных элементов, что коррелирует с замедленными темпами эпителизации и роста ГТ. Оценивая в целом характер цитологической картины, можно сказать, что уже в этот период в I группе она сменяется воспалительно-регенераторным и частично регенераторным типом, в то время как во II группе она все еще остается соответствующей дегенеративно-воспалительному типу и у отдельных пациентов – воспалительно-регенеративному.

Через 15 дней в ранах, которые лечились с применением NPWT, активно шли процессы роста грануляционной ткани и краевой эпителиза-

Таблица 2

Данные цитологического исследования при лечении ран различными способами (подчеркнутые числа – II группа, неподчеркнутые – I группа)

	До лечения	Через 5 дней	Через 10 дней	Через 15 дней
Клеточный состав, %: Число нейтрофильных лейкоцитов	93,4±1,8	86,7±1,6 64,9±2,9*	76,8±2,8 52,6±3,4*	66,4±1,8 30,0±4,7*
Процент деструкции лейкоцитов	86,1±6,4	72,4±6,4 65,0±8,5	61,3±7,8 46,4±6,4*	55,4±8,8 26,2±5,3*
Лимфоциты	4,3±0,8	5,6±0,9 6,6±0,8	7,3±1,2 7,0±1,3	8,9±1,1 8,8±1,2
Полибласты	2,3±0,03	5,4±0,6 20,2±0,6*	11,0±0,6 32,2±1,1	16,7±0,9 44,3±2,1
Фибробласты	0	2,3±0,1 8,3±0,7*	4,9±1,1 8,2±1,0*	8,0±1,1 16,9±1,1*
Состояние фагоцитоза, %: Завершенный	0	32,9±0,8 50,9±1,5*	44,1±1,3 62,4±2,5*	24,5±1,3 44,9±2,5*
Незавершенный	15,3±1,1	17,8±0,9 23,3±1,3	22,7±1,4 23,5±1,5	12,6±1,4 16,9±1,5
Извращенный	84,7±3,6	49,3±2,5 25,8±1,8*	33,2±2,7 14,1±1,2*	20,4±2,7 10,2±1,2*
Число микробных тел в поле зрения	126,9±6,8	96,8±5,2 85,6±8,4	82,8±5,1 54,8±9,3*	82,8±5,1 54,8±9,3*
Число микробных тел на 100 лейкоцитов	148,9±8,4	102,5±3,5 91,2±9,2	88,9±2,6 65,4±4,2*	88,9±2,6 65,4±4,2*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в пределах одного дня

ции, была выражена раневая контракция, серозно-гнойное отделяемое было незначительным, в то время как в ранах, лечившихся без NPWT, имела место лишь вялая эпителизация (интенсивная эпителизация отмечена лишь на 18-е сутки), а рост грануляций только недавно начался (средний срок появления ГТ составил 14,0 дней).

Оценивая в целом характер цитологической картины, можно сказать, что в этот период в I группе она сменяется регенераторным типом и частично воспалительно-регенераторным, в то время как во II группе она продолжает оставаться соответствующей воспалительно-регенераторному типу (таблица 3).

Таблица 3

Динамика смены цитологической картины в исследованных группах

	1 группа	2 группа
5 суток	Дегенеративно-воспалительная	Дегенеративная
10 суток	Воспалительно-регенераторная	Дегенеративно-воспалительная
15 суток	Воспалительно-регенераторная/ регенераторная	Дегенеративно-воспалительная / воспалительно-регенераторная

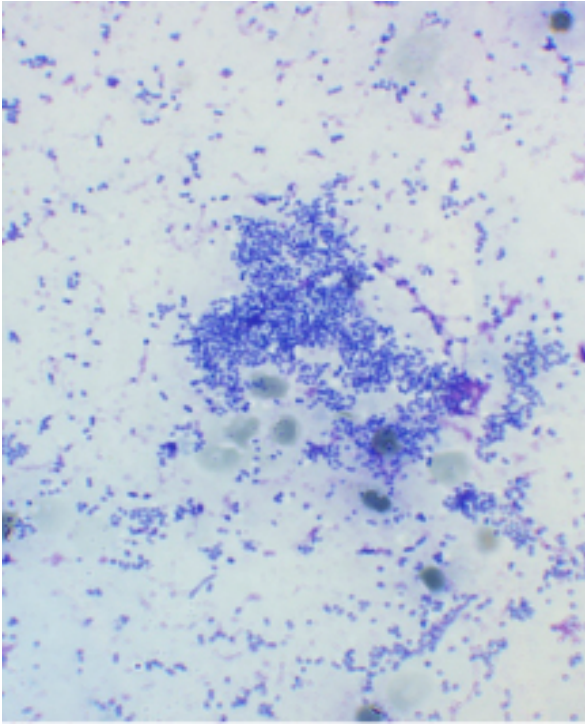
#### ОБСУЖДЕНИЕ

СДС в настоящее время рассматривается как наиболее тяжелое из всех поздних осложнений СД. Особой тяжестью отличаются гнойно-некротические проявления СДС, проявления которых варьируются от поверхностных язвенных дефектов до развития гангрены стопы. Раневой инфекции принадлежит ведущая роль в патогенезе деструктивных форм.

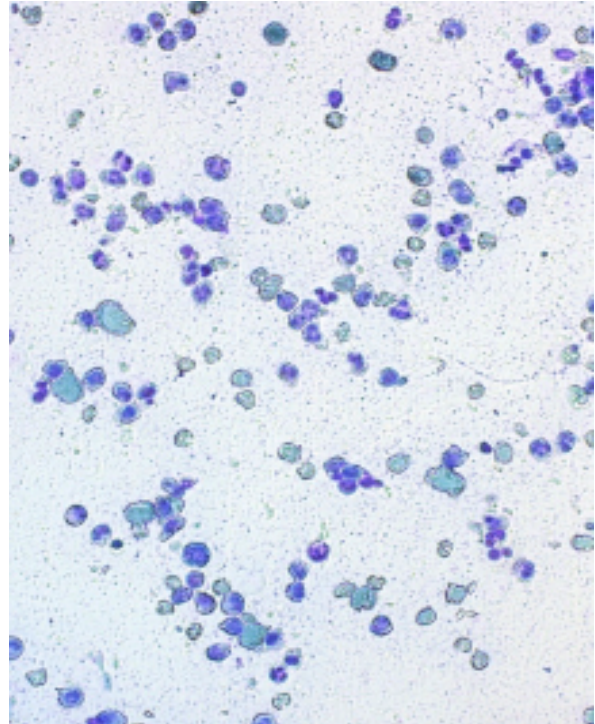
Выделяют несколько обязательных составляющих успешного консервативного лечения хронических раневых дефектов нижних конечностей у больных СД [3]: разгрузка пораженной конечности; компенсация углеводного обмена; борьба с возможной инфекцией; использование современных средств местного лечения раны.

Важную роль в торможении заживления ран у больных СД играет раневая экссудат, он замед-

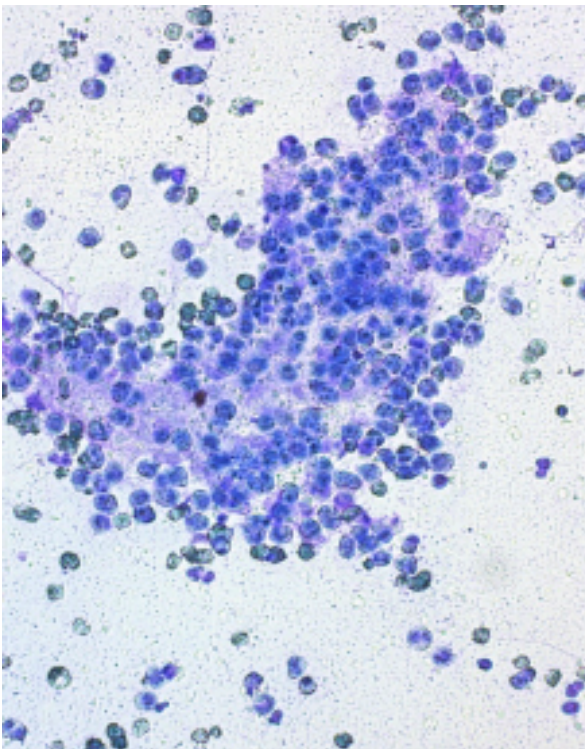




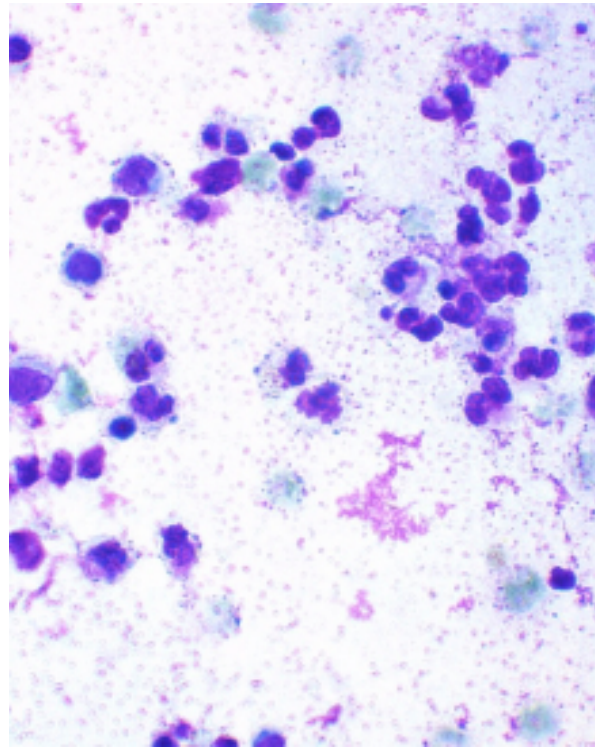
**Рис. 4.** Обеднение полей зрения клетками, клеточный ряд представлен преимущественно лейкоцитами, множество из них дегенерированы. Соответствует дегенеративному типу. II группа, 5 суток после операции. Ув. 400.



**Рис. 5.** Обилие внеклеточно расположенных бактерий, практически отсутствует фагоцитоз, клеточный ряд обеднен, большинство клеток в состоянии дегенерации. II группа, 5 суток после операции. Соответствует дегенеративному типу. Ув.1000.



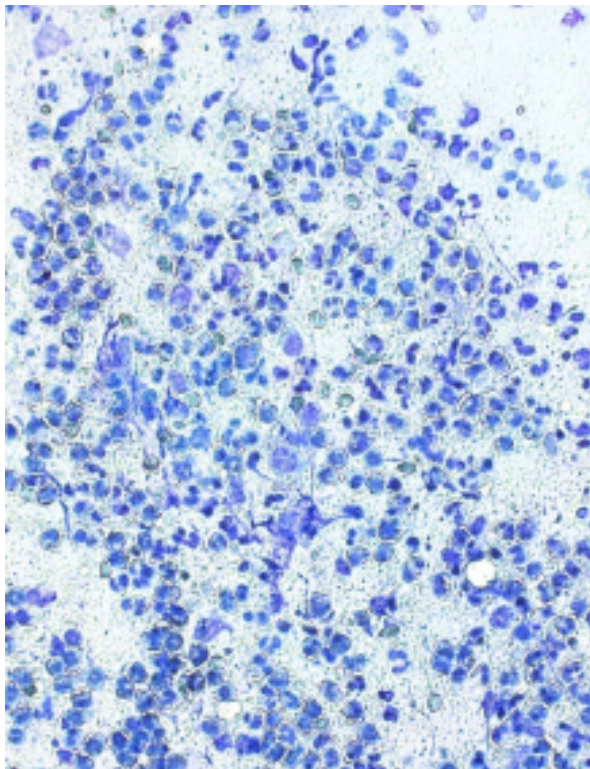
**Рис. 6.** Обилие лейкоцитов, появляются лимфоциты и макрофаги. I группа, 5 суток после начала лечения методом NPWT. Соответствует воспалительно-дегенеративному типу. Ув. 400.



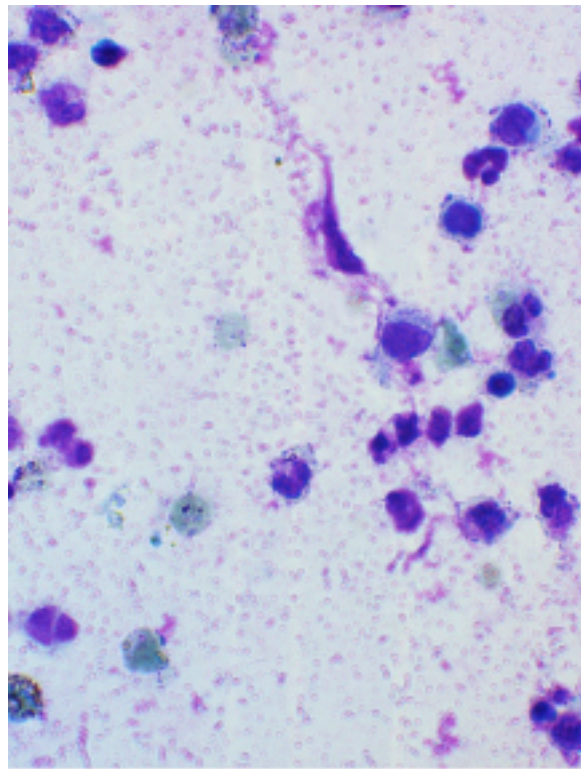
**Рис. 7.** Множество лейкоцитов, макрофагов, идет фагоцитоз, пока преимущественно извращенный или незавершенный. I группа, 5 суток после начала лечения методом NPWT. Соответствует воспалительно-дегенеративному типу. Ув. 1000.

ляет/блокирует пролиферацию кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток. Отделяемое хронической раны характеризуется повышенной протеолитической активностью. Высокая концентрация матричных металлопротеиназ/

сериновых протеаз приводит к разрушению/изменению компонентов матрикса, необходимых для эпителизации. Фактором, тормозящим заживление, является и способность макромолекул экссудата хронической раны связывать факторы роста.



**Рис. 8.** Обилие клеток, представлены преимущественно нейтрофилами, нет признаков регенерации и активации фагоцитоза, II группа, 15 суток после операции, лечение стандартным методом. Соответствует дегенеративно-воспалительному типу. Ув. 400.



**Рис. 9.** В мазках появляются фибробласты, имеются внеклеточно расположенные кокки, уровень фагоцитоза меняется на завершённый. I группа, 15 суток после начала лечения методом NPWT. Соответствует воспалительно-регенераторному типу. Ув. 1000.

Чтобы NPWT была максимально эффективной, при решении о ее использовании необходимо следовать ряду принципов, которые были сформулированы группой экспертов и опубликованы в виде руководства [17].

1. Учет этиологии раны и сопутствующей патологии, что является основой для стабилизации физического, метаболического и психологического состояний пациента и позволит обеспечить максимальную эффективность терапии.
2. До начала лечения важно определить цели лечения, приоритеты и предполагаемые клинические результаты.
3. Основными целями NPWT являются удаление экссудата и уменьшение окологранулематозного отека, усиление микроциркуляции в мягких тканях, активизация ГТ, уменьшение размеров и глубины раны, сокраще-

ние количества возможных осложнений и объема необходимого хирургического вмешательства.

4. Важно проводить оценку динамики размера раны: если скорость заживления составляет 15% за 1-2 недели, имеет смысл продолжать терапию (оценка площади раневого дефекта должна выполняться еженедельно).
5. Показателями эффективности лечения являются: прекращение увеличения раны после начала NPWT; появление тонкого белого эпителия в краевой зоне дефекта; появление полноценных грануляций, ГТ должна увеличиваться на 3-5% за день лечения.
6. NPWT не должен использоваться в качестве монотерапии при наличии раневой инфекции, но возможно включение метода

в комплексную терапию инфицированной раны вместе с антибактериальной терапией, частых перевязок и пр.

Многие авторы указывают, что использование метода NPWT является не только многообещающим методом с чисто медицинской точки зрения, но и крайне выгодным с точки зрения экономики, так как сокращает пребывание пациента в стационаре или срок амбулаторной нетрудоспособности, снижает частоту высоких ампутаций при СД [11-13].

Кохрейновский обзор 2020 года [13] включает 15 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Исследования оценивали NPWT в контексте ортопедических, акушерских, сосудистых и общехирургических процедур. Во всех исследованиях NPWT сравнивали со стандартными повязками. Четыре исследования (2107 участников) сообщали о низком уровне достоверности отсутствия разницы риска смерти после операции у людей, получавших NPWT (2,3 %), по сравнению со стандартными повязками (2,7 %). 31 исследование (6204 участника), включенное в метаанализ, доказывает со средним уровнем достоверности, что NPWT приводит к меньшему количеству инфекционных осложнений (8,8 % участников), чем лечение стандартными повязками (13,0 % участников) после операции.

Методика NPWT не застыла на месте, она развивается. Так, наши британские коллеги показали эффективность инстилляций серебро-содержащих растворов и использования импрегнированных серебром повязок под вакуумной повязкой по сравнению с классической методикой [17]. Было показано, что добавление инстилляций в сочетании с NPWT эффективно уменьшает микробную контаминацию в загрязненных ранах и более эффективен против грамположительных бактерий, особенно золотистого стафилококка, а также против синегнойной палочки.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным, использование NPWT в лечении ран в целом улучшает результаты лечения, что само по себе ценно, т.к. значительно снижает госпитальный койко-день и увеличивает трудоспособность людей, страдающих осложненными формами СДС. Использование метода NPWT позволяет интенсифицировать смену цитологической картины примерно на 5-7 дней по сравнению со стандартным лечением.

Наши наблюдения показали, NPWT дает хорошие результаты со стимуляцией роста ГТ и ускорением эпителизации. Этот эффект объясняется ингибированием отдельных механизмов патогенеза раневого процесса. Обнаружено повышение местных иммунных реакций, активацией кле-

точного иммунитета с уменьшением количества нейтрофильных лейкоцитов, изменением их состава с появлением зрелых форм и усилением их способности к завершеному фагоцитозу, а также увеличением гистиогенных клеточных элементов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

**Funding.** This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артыкова Д. М., Шагазатова Б. Х., Урунбаева Д. А., Ишанкулова Н. Ф. Синдром диабетической стопы. Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2015;2(9):70-76.
2. Дедов И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). Сахарный диабет. 2010;3:6-13. doi:10.14341/2072-0351-5480
3. Токмакова А. Ю., Доронина Л. П., Стрехова Г. Ю. Хронические раны и сахарный диабет: современная концепция и перспективы консервативного лечения. Сахарный диабет. 2010;4:63-68. doi:10.14341/2072-0351-6060
4. Рундо А. И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы. Новости хирургии. 2015;23(1):97-104.
5. Онучин С. Г., Елсукова О. С., Онучина Е. Л. Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы. Клиническая медицина. 2008;86(8):61-66.
6. Bortoletto M. S. S., Andrade S. M., Matsuo T., Haddad M. C. L., Gonzalez A. D., Silva A. M. R. Risk factors for foot ulcers – A cross sectional survey from a primary care setting in Brazil. Prim. Care Diab. 2013; April:1-6. doi:10.1016/j.pcd.2013.04.003
7. Зайцева Е. Л., Доронина Л. П., Молчков Р. В., Воронкова И. А., Митиш В. А., Токмакова А. Ю. Влияние терапии отрицательным давлением на репаративные процессы в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы. Сахарный диабет. 2014;17(3):113-121. doi:10.14341/DM20143113-121
8. Токмакова А. Ю., Егорова Д. Н., Доронина Л. П. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете. Ожирение и метаболизм. 2017;14(1):41-47. doi:10.14341/omet2017141-47
9. Рдейни В. М., Митиш В. А., Пасхалова Ю. С., Соков С. Л. Вакуумная терапия в комплекс-

ном лечении нейропатической формы синдрома диабетической стопы в Гане. Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. 2018;5(3):16-24. doi:10.25199/2408-9613-2018-5-3-16-24

10. Терсков Д. В., Черданцев Д. В., Дятлов В. Ю., Коваленко А. А., Владимиров И. В. Результаты применения модифицированной вакуумной терапии при гнойных осложнениях синдрома диабетической стопы. Современные проблемы науки и образования. 2016;4. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24838>. Ссылка активна на 08.12.2022.

11. Грекова Н. М., Лебедева Ю. В., Шишментцев Н. Б., Динерман Г. В. Пути снижения частоты высоких ампутаций при сахарном диабете и прогноз для оперированной диабетической стопы. Современные проблемы науки и образования. 2017;5. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26714>. Ссылка активна на 08.12.2022).

12. Othman D. Negative pressure wound therapy literature review of efficacy, cost effectiveness, and impact on patients' quality of life in chronic wound management and its implementation in the United Kingdom. *Plast Surg Int*. 2012;374398. doi:10.1155/2012/374398

13. Norman G., Goh E. L., Dumville J. C., Shi C., Liu Z., Chiverton L., Stankiewicz M., Reid A. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 15;6(6):CD009261. doi:10.1002/14651858

14. Alejandro I., Shitta-Bey O., Bates M. Target driven antibiotic therapy using peripherally inserted central catheter (PICC) lines in the management of foot infection as outpatient treatment. XII Meeting of the Diabetic Foot Study Group of the EASD. Bratislava, Slovakia, 2014:52.

15. Провадо А. И., Маньков А. В., Гаскин И. Я., Ероховец Н. П., Демьянович А. М. Ампутации бедра при сахарном диабете и особенности ведения данной группы пациентов. Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции. Сборник научных трудов 5 международного научно-практического конгресса. М.: Перо, 2022:114-116.

16. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document. *Int Wound J*. 2008;5(Suppl 4):iii-19. doi:10.1111/j.1742-481X.2008.00537.x.

17. Sáez-Martín L. C., García-Martínez L., Román-Curto C., Pérez-Ferriols A. Impact of negative pressure wound therapy and nanocrystalline silver dressings on the quality of life of patients with chronic non-healing ulcers: a preliminary study. *Negative Pressure Wound Therapy Journal*. 2022;9(1):4-9.

## REFERENCES

1. Artykova D. M., Shagazatova B. Kh., Urunbayeva D. A., Ishankulova N. F. Diabetic foot syndrome. *Bulletin of The Council of young scholars and specialists in Chelyabinsk region*. 2015;2(9):70-76. (In Russ.).

2. Dedov I. I. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnostics, treatment and prevention. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):6-13. (In Russ.) doi:10.14341/2072-0351-5480

3. Tokmakova A. Yu., Doronina L. P., Strakhova G. Yu. Chronic wounds and diabetes mellitus: modern concept and prospects for conservative treatment. *Diabetes mellitus*. 2010;13(4):63-68. (In Russ.). doi:10.14341/2072-0351-6060

4. Rundo A. I. Some Modern Aspects of Etiology and Pathogenesis of Diabetic Foot Syndrome. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(1):97-104. (In Russ.).

5. Onuchin S. G., Yelsukova O. S., Onuchina Ye. L. Complex medical care of diabetic foot patients. *Clinical Medicine*. 2008;86(8):61-66. (In Russ.).

6. Bortoletto M. S. S., Andrade S. M., Matsuo T., Haddad M. C. L., Gonzalez A. D., Silva A. M. R. Risk factors for foot ulcers – A cross sectional survey from a primary care setting in Brazil. *Prim. Care Diab*. 2013;April:1-6. doi:10.1016/j.pcd.2013.04.003

7. Zaytseva E. L., Doronina L. P., Molchokov R. V., Voronkova I. A., Mitish V. A., Tokmakova A. Yu. Effect of negative pressure therapy on repair of soft tissues of the lower extremities in patients with neuropathic and neuroischaemic forms of diabetic foot syndrome. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):113-121. (In Russ.). doi:10.14341/DM20143113-121

8. Tokmakova A. Y., Egorova D. N., Doronina L. P. Foot disorders in diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):41-47. (In Russ.). doi:10.14341/omet2017141-47

9. Rdeini W. M., Mitish V. A., Paskhalova Yu. S., Sokov S. L. Vacuum therapy in complex treatment of neuropathic form of diabetic foot syndrome in Ghana. *Wounds and wound infections. The prof. B.M. Kostyuchenok journal*. 2018;5(3):16-24. (In Russ.). doi:10.25199/2408-9613-2018-5-3-16-24

10. Terskov D. V., Cherdantsev D. V., Dyatlov V. Yu., Kovalenko A. A., Vladimirov I. V. Results of using modified vacuum-therapy in septic complications of diabetic foot syndrome. *Modern problems of science and education*. 2016;4. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24838>. Accessed on 08.12.2022. (In Russ.).

11. Grekova N. M., Lebedeva Yu. V., Shishmentsev N. B., Dinerman G. V. Ways of upper amputations incidence decrease in diabetes mellitus and prognosis for operated diabetic foot. *Modern problems of science and education*. 2017;5.

Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26714>. Accessed on 08.12.2022. (In Russ.).

12. Othman D. Negative pressure wound therapy literature review of efficacy, cost effectiveness, and impact on patients' quality of life in chronic wound management and its implementation in the United Kingdom. *Plast Surg Int.* 2012;374398. doi:10.1155/2012/374398

13. Norman G., Goh E. L., Dumville J. C., Shi C., Liu Z., Chiverton L., Stankiewicz M., Reid A. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 15;6(6):CD009261. doi:10.1002/14651858

14. Alejandro I., Shitta-Bey O., Bates M. Target driven antibiotic therapy using peripherally inserted central catheter (PICC) lines in the management of foot infection as outpatient treatment. XII Meeting of the Diabetic Foot Study Group of the EASD. Bratislava, Slovakia, 2014:52.

15. Provado A. I., Man'kov A. V., Gaskin I. Ya., Yerokhovets N. P., Demyanovich A. M. Amputations of thigh for diabetes mellitus and peculiarities of these patients' management. Diabetes mellitus, its complications and surgical infections. Collection of scientific papers of the 5th International scientific and practical Congress. M.: PH Pero, 2022:114-116. (In Russ.)

16. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document. *Int Wound J.* 2008;5(Suppl 4):iii-19. doi: 10.1111/j.1742-481X.2008.00537.x.

17. Sáez-Martín L. C., García-Martínez L., Román-Curto C., Pérez-Ferriols A. Impact of negative pressure wound therapy and nanocrystalline silver dressings on the quality of life of patients with chronic non-healing ulcers: a preliminary study. *Negative Pressure Wound Therapy Journal.* 2022;9(1):4-9.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ (АСИТ) ПРЕПАРАТОМ АНТИПОЛЛИН МИКСТ СОРНЫХ ТРАВ-2 В ЛЕЧЕНИИ СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, ВЫЗВАННОГО ПЫЛЬЦОЙ СОРНЫХ ТРАВ

Знаменская Л. К.<sup>1</sup>, Тришина С. В.<sup>2</sup>, Гостищева Е. В.<sup>2</sup>, Реган О. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренней медицины № 2, <sup>2</sup>кафедра пропедевтики педиатрии, <sup>3</sup>Центральная научно-исследовательская лаборатория, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Знаменская Людмила Константиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: Lznam@mail.ru

**For correspondence:** Liudmila K. Znamenskaya, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 2, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: Lznam@mail.ru

### Information about authors:

Znamenskaya L. K., <https://orcid.org/0000-0003-2199-1379>

Trishina S. V., <https://orcid.org/0000-0003-3489-2759>

Gostishcheva E. V., <https://orcid.org/0000-0003-0999-9837>

Regan O. V., <https://orcid.org/0000-0001-9839-0761>

### РЕЗЮМЕ

В статье анализируется эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, сенсibilизированных к пыльце сорных трав. Пациентам был проведен предсезонный курс препаратом Антиполлин микст сорных трав - 2 (таблетки для рассасывания, в состав которых входят аллергены пыльцы амброзии полыннолистной, полыни обыкновенной, полыни горькой, циклахоны дурнишниковидной, с концентрацией активного вещества от 0,0001 до 1000 единиц белкового азота (PNU)). Эффективность контролировалась путем анализа шкалы определения общей тяжести симптомов ринита – Total nasal symptom score и шкалы ежедневного приема медикаментов. Сделаны выводы, что сублингвальная аллергенспецифическая терапия является эффективным и безопасным методом лечения сезонного аллергического ринита. Клиническая эффективность сублингвальной аллергенспецифической терапии выражается в снижении степени тяжести обострений сезонного аллергического ринита, уменьшении объема симптоматической терапии в период обострения.

**Ключевые слова:** аллергенспецифическая иммунотерапия, сезонный аллергический ринит

## EXPERIENCE OF APPLICATION OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY (ASIT) WITH ANTIPOLLIN WEED MIX-2 IN THE TREATMENT OF SEASONAL ALLERGIC RHINITIS CAUSED BY WEED POLLEN

Znamenskaya L. K., Trishina S. V., Gostishcheva E. V., Regan O.V.

Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The article analyzes the effectiveness of sublingual allergen-specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis who are sensitized to weed pollen. Patients underwent a pre-season course with Antipollin mixed weeds - 2 (plant pollen allergen from 0.0001 PNU to 1000 PNU: ragweed, wormwood, wormwood, cyclahen cocklebur, in the form of lozenges). Efficacy was monitored by analyzing the scale for determining the overall severity of rhinitis symptoms - Total nasal symptom score and the Daily Medication Scale. It was concluded that sublingual allergen-specific immunotherapy is an effective and safe treatment for seasonal allergic rhinitis. The clinical efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy is expressed in a decrease in the severity of exacerbations of seasonal allergic rhinitis, a decrease in the volume of symptomatic therapy during an exacerbation.

**Key words:** allergenspecific immunotherapy, seasonal allergic rhinitis

Поллинозы относятся к наиболее распространенным аллергическим заболеваниям. Распространенность в мире сезонной аллергии, вы-

званной пыльцой растений, составляет от 1,6 до 40,9%, детской популяции составляет 15-25% [1]. Данные полученные в рамках Международного

исследования бронхиальной астмы и аллергии в детском возрасте (ISAAC II фаза) демонстрируют, что сенсibilизация к сезонным аллергенам, выявленная при помощи кожных prick-тестов, в некоторых странах достигает 71%. [2]. В соответствии с прогнозом экспертов ЕААСI, тенденция к росту распространенности аллергических заболеваний, вызванных сенсibilизацией к аэроаллергенам сохраняется. Это связано с глобальным потеплением и изменением климата, так как одним из ожидаемых результатов этих явлений, является увеличение количества пыльцы и аэроаллергенов [3].

Медико-социальное значение проблемы связано не только с высоким уровнем распространенности заболевания, но и негативным влиянием на качество жизни. Кроме того, около 70% пациентов, получающих медикаментозную терапию для купирования аллергического воспаления, со временем отмечают усиление выраженности клинических проявлений, повышение потребности в лекарственных препаратах [4]. А у 18-48% больных не удается достичь контроля заболевания на фоне адекватной фармакотерапии [5]. Эффективным методом лечения аллергических заболеваний, позволяющим уменьшить выраженность симптомов, снизить потребность в лекарственной терапии является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)

В международных согласительных документах ВОЗ (WHO Position Paper in Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for Allergic Diseases, 1997) декларируется, что АСИТ является одним из основных методов лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний [6; 7].

АСИТ позволяет не только эффективно облегчает симптомы аллергии, но снижает риск трансформации аллергического ринита (АР) в бронхиальную астму (БА), препятствует формированию сенсibilизации к новым аллергенам, развитию поливалентной аллергии [8]. АСИТ позволяет достичь многолетней ремиссии, снизить потребность в препаратах базисной и симптоматической терапии, уменьшить количество обострений. Долгосрочный контроль над симптомами заболевания достигается при длительном проведении АСИТ (от 3 до 5 лет), но может проявиться уже после 1-го курса [9; 10; 11].

В настоящее время для лечения респираторной аллергии широко применяется сублингвальная АСИТ (СлАСИТ). Этот метод лечения имеет более высокий профиль безопасности по сравнению с подкожной аллергенспецифической иммунотерапией (ПКИТ) и не требует частых визитов к врачу [12].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность препарата Анти-

поллин микст сорных трав – 2 (таблетки для рассасывания, в состав которых входят аллергены пыльцы амброзии полыннолистной, полыни обыкновенной, полыни горькой, циклахены дурнишниковолистной, с концентрацией активного вещества от 0,0001 до 1000 единиц белкового азота (PNU)) у пациентов с сезонным аллергическим ринитом (САР), сенсibilизированных к пыльце сорных трав при проведении 1-го предсезонного курса СлАСИТ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 20 пациента в возрасте от 20 до 49 лет (средний возраст исследуемых  $35,25 \pm 6,14$  лет), из них мужчин – 8 (40%), женщин – 12 (60 %). Средний стаж заболевания САР  $5,4 \pm 0,8$  лет.

Критерии включения пациентов в исследование: подписанное добровольное информированное согласие, доказанная IgE-сенсibilизация к пыльце сорных трав, установленный диагноз САР не менее 2 лет, средне-тяжелое и тяжелое обострение САР в предыдущем сезоне.

Критерии невключения в исследование: возраст младше 18 лет и старше 50 лет, беременность, лактация, тяжелые аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные заболевания, онкологические заболевания, анафилактический шок в анамнезе, лечение  $\beta$ -блокаторами, включая местное применение, хронические воспалительные заболевания полости рта.

Диагноз САР был установлен на основании медицинской документации: выписные эпикризы, амбулаторные карты. Степень тяжести была установлена в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями РААКИ по аллергическому риниту.

САР среднетяжелого течения был выявлен у 14 пациентов (70 %), САР тяжелого течения был выявлен у 6 пациентов (30 %).

При проведении аллергообследования у всех пациентов кожные пробы с аллергенами пыльцы сорных трав (амброзия, полынь,) были положительными (диаметр папулы более 5 мм).

Также у всех пациентов были выявлены специфические IgE-антитела к пыльце амброзии и/или полыни  $\geq 2$  класса. Аллергенспецифических IgE к пыльце амброзии и полыни в сыворотке крови определяли при помощи метода ImmunoCap-100 (Phadia AB, Sweden).

В период обострения САР прошлого сезона всем пациентам проводилась фармакотерапия.

По данным медицинской документации всем пациентам был рассчитан балл потребности в медикаментах в предыдущем сезоне цветения по шкале ежедневного приема медикаментов (MS) (Таблица 1).

Таблица 1

**Medication Score – балл потребности в медикаментах**

Медикаменты	Степень лечения	Количество баллов
Отсутствие приема	0	0
АГП 2-го поколения	Первая	1
АГП 2-го поколения + интраназальные ГКС	Вторая	2
АГП 2-го поколения + интраназальные ГКС+системные ГКС	Третья	3

Значение MS = 0 соответствует отсутствию потребности в медикаментах; значение MS = 3 означает потребность в медикаментах третьей

линии. Балл выбирался максимальный. Данные о потребности в медикаментах в предыдущем сезоне цветения представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Medication Score - балл потребности в медикаментах**

	0 баллов – не получали медикаментов	1 балл - I ступень	2 балла - II ступень	3 балла – III ступень
Количество пациентов	0	0	16	20

16 пациентов (80 %) в предыдущем сезоне получали вторую ступень лечения и 4 пациента (20 %) находились на третьей ступени.

Всем пациентам в период с февраля по конец июня проводилась предсезонная СлАСИТ препаратом Антиполлин микст сорных трав – 2 (таблетки для рассасывания, в состав которых входят аллергены пыльцы амброзии полыннолистной, полыни обыкновенной, полыни горькой, циклахены дурнишниковидной, с концентрацией активного вещества от 0,0001 до 1000 единиц белкового азота (PNU)), включающая 3 следующих друг за другом курса: начальный, основной и поддерживающий по схеме, прилагающейся к инструкции производителя. Лечение заканчивали за 3 недели до предполагаемого начала цветения сорных трав.

В сезон цветения сорных трав для оценки интенсивности симптомов ринита (назальная обструкция, ринорея, зуд в носу, чиханье) использовали шкалу определения общей тяжести симптомов ринита – Total nasal symptom score (TNSS) [13]. В зависимости от выраженности симптомов было выделено 4 уровня со значениями баллов от 0 до 3: 0 баллов – симптомов нет; 1 балл – симптомы беспокоят минимально, на сон и работоспособность не влияют, качество жизни не снижают; 2 балла – симптомы явно беспокоят, но переносимы, качество жизни снижают незначительно; 3 балла – сильно беспокоящие симптомы, которые нарушают сон, снижают работоспособность, физическую активность.

Пациенты каждый день в период с 15.07. по 30.09. указывали выраженность симптомов рини-

та. Затем баллы суммировались и рассчитывался средний балл (TNSS – Total nasal symptom score).

Пациенты каждый день в период с 15.07 по 30.09 указывали все медикаменты, которые принимали для купирования симптомов ринита. На основании этих данных был рассчитан балл потребности в медикаментах в текущем сезоне цветения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Все пациенты, включенные в исследование, закончили курс СлАСИТ. Во время проведения начального курса не было зарегистрировано нежелательных явлений. При проведении основного курса лечения у 5 пациентов были выявлены нежелательные явления (НЯ): першение в горле – 1 пациент (5%), эпизоды чихания – 2 пациента (10%), эпизод диареи – 1 пациент (5%). Реакции наблюдались при приеме препарата 6-8 блистеров, протекали легко, введения дополнительных препаратов не требовалось. У 1 пациента (5%) на этапе поддерживающей терапии наблюдалось обострение ринита легкой степени тяжести и применение антигистаминных препаратов 2-го поколения. Наблюдаемые нежелательные реакции не потребовали отмены терапии, изменения режима и дозы введения аллергена. Серьезных НЯ с клиническими проявлениями анафилаксии во время проведения лечения не отмечалось.

После окончания сезона цветения сорных трав был проведен анализ клинических показателей.

На основании данных шкалы общей тяжести симптомов ринита – Total nasal symptom score (TNSS) была проведена оценка степени тяже-



сти обострения сезонного ринита в период цветения сорных трав. После первого курса АСИТ с использованием «Антиполлин. Микст сорных трав 2» у всех пациентов отмечалось уменьшение тяжести обострения ринита по сравнению с прошлым сезоном. У 4 пациентов (25%) не было обострения САР в период цветения сорных трав (август-сентябрь). У большинства пациентов -11 (70%) - обострение САР было легким.

У 5 (25%) пациента обострение было средней тяжести.

Тяжелых обострений САР не было.

По данным бальной шкалы ежедневного потребления медикаментов (MS), была проведена оценка объема фармакотерапии после первого курса СлАСИТ с использованием «Антиполлин микст сорных трав – 2» в сезон цветения.

В таблице 3 представлены данные о потребности в медикаментах в сезон цветения сорных трав после 1 курса предсезонной АСИТ

Таблица 4

#### Medication Score - балл потребности в медикаментах

	0 баллов – не получали медикаментов	1 балл - I ступень	2 балла - II ступень	3 балла – III ступень
Количество пациентов	4	11	5	0

После проведения 1-го предсезонного курса СлАСИТ 4 пациента не нуждались в проведении симптоматической терапии, так как у них не было симптомов обострения САР, количество пациентов, получавших в период обострения только АГП 2-го поколения (I ступень) составило 11 человек (55%), количество пациентов, получавших АГП 2-го поколения + интраназальные ГКС (II ступень) снизилось с 16 до 5 человек. Ни одному пациенту не потребовалась терапия III ступени.

#### ВЫВОДЫ

1. Препарат Антиполлин микст сорных трав-2 эффективно уменьшает симптомы и тяжесть обострения аллергического ринита у пациентов с аллергией к сорным травам.
2. После проведения 1 курса предсезонной СлАСИТ препаратом Антиполлин микст сорных трав-2 снижается потребность и объем фармакотерапии для купирования обострения ринита – у 20% пациентов потребность в приеме лекарственных препаратов отсутствовала, снизилось количество пациентов, получавших 2 ступень лечения с 80% до 25%. Необходимости в применении системных ГКС не возникало.
3. Серьезных побочных явлений при проведении 1 курса предсезонной АСИТ препаратом Антиполлин микст сорных трав-2 не было зарегистрировано, 100% пациентов провели полный курс лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

**Funding.** This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина Л. А., Терехова Е. П. Поллиноз: современный взгляд на актуальную проблему. Фарматека. 2013;(S1):49-56.
2. Weinmayr G., Forasteiere F., Weiland S. K. et al. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitization to perennial and seasonal allergens. Eur Resp J. 2008;32:1250-1261.
3. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. Clin Transl Allergy. 2012;2(1):20. doi:10.1186/2045-7022-2-20.
4. Курбачева О. М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/klinicheskie-patogeneticheskie-i-ekonomicheskie-aspekty-primeniya-allergen-spetsificheskoi>. Ссылка активна на 11.12.2022.
5. Linneberg A., Dam Petersen K., Hahn-Pedersen J., Hammerby E., Serup-Hansen N. and Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. Clin Mol Allergy. 2016;14:12. doi:10.1186/s12948-016-0049-9.
6. Bousquet J., Lockey R., Malling H. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for allergic diseases. Allergy

Clin Immunol. 1998;102 (4):558-62. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70271-4.

7. Marogna M., Bruno M., Massolo A., Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: Along-term (13-year) retrospective study in heal life. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006;142:70-78.

8. Jutel M., Agache I., Bonini S., Burks A. W., Calderon M., Canonica W. International consensus on allergy immunotherapy. *Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):556-68. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.

9. Nelson H. S. Advances in upper airway disease and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:793-798.

10. Yilmaz M., Bingol G., Altintas D. Effect of SIT on quality of life. *Allergy* 2000;55:302-309.

11. Гушин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт; 1998.

12. Shaikh W. A., Shaikh S. W. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy.* 2012;67(6):741–743. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02815.x.

13. Wise S. K., Lin S. Y., Toskala E., Orlandi R. R., Akdis C. A., Alt J. A. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108-352. doi:10.1002/alr.22073.

#### REFERENCES

1. Goryachkina L. A., Terekhova E. P. Pollinosis: a modern view on an actual problem. *Pharmateka.* 2013;(S1):49-56 (In Russ.).

2. Weinmayr G., Forasteiere F., Weiland S. K. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitization to perennial and seasonal allergens. *Eur Resp J.* 2008;32:1250-1261.

3. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):20. doi: 10.1186/2045-7022-2-20.

4. Kurbacheva O. M. Clinical, pathogenetic and economic aspects of the use of allergen-

specific immunotherapy. Abstract diss. Doctor of Medical Sciences M., 2007. (In Russ.). Available at: <https://www.dissercat.com/content/klinicheskie-patogeneticheskie-i-ekonomicheskie-aspekty-primeneniya-allergen-spetsificheskoi>. Accessed on 11.12.2022.

5. Linneberg A., Dam Petersen K, Hahn-Pedersen J., Hammerby E., Serup-Hansen N. and Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy.* 2016;14:12. doi:10.1186/s12948-016-0049-9.

6. Bousquet J., Lockey R., Malling H. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for allergic diseases. *Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4):558-62. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70271-4.

7. Marogna M., Bruno M., Massolo A., Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: Along-term (13-year) retrospective study in heal life. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006;142:70-78. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17016060/>. Accessed on 22.12.2022.

8. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks A. W, Calderon M, Canonica W. International consensus on allergy immunotherapy. *Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):556-68. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.

9. Nelson H. S. Advances in upper airway disease and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:793-798.

10. Yilmaz M., Bingol G., Altintas D. et al. Effect of SIT on quality of life. *Allergy* 2000;55:302-309.

11. Gushchin I. S. Allergic inflammation and its pharmacological control. М.: Фармарус Принт, 1998. (In Russ.).

12. Shaikh W. A., Shaikh S. W. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy.* 2012;67(6):741–743. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02815.x.

13. Wise S. K., Lin S. Y., Toskala E., Orlandi R. R., Akdis C. A., Alt J. A. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108-352. doi:10.1002/alr.22073.

## ГЕМАТОМЫ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ И ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА

Костырной А. В.<sup>1,2</sup>, Солдатенко С. В.<sup>2</sup>, Гройзик К. Л.<sup>1</sup>, Халилова А. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия.

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольская городская клиническая больница № 7» (ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ №7»), 295024, ул. 60-лет Октября, 30, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Костырной Александр Васильевич, д.м.н., профессор кафедры хирургии №1, Институт «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: Alekskost2022@mail.ru.

**For correspondence:** Kostyrnoy Alexandr Vasilyevich, MD, Professor, Head of Department of Surgery №1, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: Alekskost2022@mail.ru.

### Information about authors:

**Kostyrnoy A. V.**, <https://orcid.org/0000-0001-8268-2612>

**Soldatenko S. V.**, <https://orcid.org/0000-0003-3774-7055>

**Groizik K. L.**, <https://orcid.org/0000-0002-8830-8485>

**Khalilova A. S.**, <https://orcid.org/0000-0001-5848-2629>

### РЕЗЮМЕ

Гематомы передней брюшной стенки и забрюшинного пространства достаточно редкая патология, встречаемая в обычной жизни лечебного учреждения, которая проявляется тяжёлыми клиническими проявлениями. Основная причина данной патологии - механическая травма. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 несколько расширила мировоззрение на причины проявления гематом передней брюшной стенки. Под нашим наблюдением находилось 37 пациентов с гематомами передней брюшной стенки и забрюшинного пространства с распространением на грудную клетку, молочные железы. В 89,2% случаев новая коронавирусная инфекция, была подтверждена РНК, у 10,8% больных вирус не идентифицирован. У 27,1% больных степень поражения легочной ткани соответствовала КТ 1 < 25%, КТ 2 (25-50%) – 43,2%, КТ 3 – 50-75%- у 18,9%; КТ 4 > 75%-10,8%. В 72,9% случаев отмечалась дыхательная недостаточность, требующая малопоточной кислородотерапии с подачей кислорода от 5-15 л/минуту, 6 пациентов находились в реанимационном отделении на НИВЛ. Анализируя причины образования гематом - нарушение техники введения антикоагулянтных препаратов в переднюю брюшную стенку; вторая – механическая травма. В виду развития гемоперитонеума 4 пациентов были оперированы открытым способом, 3-м больным выполнена чрескожная пункция под контролем УЗИ. Разработан алгоритм ведения пациентов с данной патологией в условиях новой коронавирусной инфекции, который позволил избежать необоснованных диагностических лапаротомий в 37% случаев.

**Ключевые слова:** гематомы, передняя брюшная стенка, забрюшинное пространство, коронавирусная инфекция.

## HEMATOMAS OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL AND RETROPERITONEAL SPACE

Kostyrnoy A. V.<sup>1,2</sup>, Soldatenko S. V.<sup>2</sup>, Groizik K. L.<sup>1</sup>, Khalilova A. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Simferopol City Clinical Hospital № 7. Simferopol, Russia

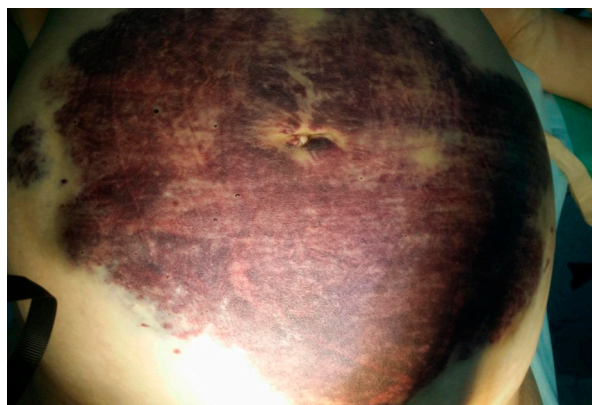
### SUMMARY

Haematomas of the anterior abdominal wall and retroperitoneal space are a rather rare pathology encountered in the normal life of a medical institution, which manifests itself with severe clinical manifestations. Mechanical trauma is the main cause of this pathology. The new coronavirus infection COVID-19 has somewhat expanded the worldview on the causes of anterior abdominal wall haematoma. We followed 37 patients with anterior abdominal wall and retroperitoneal haematomas with spread to the chest, mammary glands. In 89.2% of cases new coronavirus infection was confirmed by RNA, in 10.8% of patients the virus was not identified. In 27.1% of patients, the degree of lung tissue involvement corresponded to CT 1 < 25%, CT 2 (25-50%) in 43.2%, CT 3 (50-75%) in 18.9%; CT 4 > 75%-10.8%. Respiratory failure requiring low-flow oxygen therapy with an oxygen supply of 5-15 l/minute was noted in 72.9% of cases, and 6 patients were in the intensive care unit on NIVL. Analyzing the causes of hematoma formation - violation of the technique of anticoagulant drugs administration to the anterior abdominal wall; the second one - mechanical trauma. Due to hemoperitoneum development, 4 patients were operated on openly, 3 patients under ultrasound control were percutaneously punctured. An algorithm for the management of patients with this pathology in the setting of new coronavirus infection was developed, which made it possible to avoid unwarranted diagnostic laparotomies in 37% of cases.

**Key words:** hematomas, anterior abdominal wall, retroperitoneal space, coronavirus infection.

Гематома передней брюшной стенки возникает в результате повреждения одной из эпигастральных артерий или ее ветвей, приводящий к острому кровоизлиянию, ограниченному мышечными фасциями, апоневрозом, предбрюшинной клетчаткой и задним листком влагалища прямой мышцы живота (рис. 1). Такие гематомы, как правило ограниченные, напряженные, так как футляр мышечного влагалища и тесные связи его с сухожильными перемычками препятствуют распространению гематомы. В тоже время, учитывая топографо-анатомические связи клетчаточных пространств забрюшинного отдела и передне-боковых структур живота, гематомы передней брюшной стенки могут распространяться в забрюшинное пространство и другие анатомические области тела, представлять нечто единое целое массивное кровоизлияние (рис. 2, рис.3, рис.4). В обычной жизни лечебного учреждения, это редкая патология, которая проявляется тяжелыми клиническими проявлениями. Скопление жидкой крови, как в мышечно-фасциальном футляре передней брюшной стенки, так и в переднем и заднем ретроперитонеальном пространстве, со временем подвергаются организации и рассасыванию или возможным её нагноением [1]. Известные причины, способствующие образованию гематом – травма, ятрогенные повреждения, патология органов, расположенных в забрюшинном пространстве (почка, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, толстый кишечник), системные васкулиты, антикоагулянтная терапия [1; 2; 6; 9; 11; 12].

На сегодняшний момент своевременная диагностика, тактика ведения пациентов с различной патологией, которая осложнилась формированием гематомы, остаётся спорным вопросом для практического врача. Отсутствие визуальных клинических симптомов, трудность в сборе анамнеза заболевания из-за тяжести состояния пациентов, способствуют несвоевременности диагностики



**Рис. 1. Гематома передней брюшной стенки**



**Рис. 2. Гематома молочной железы**



**Рис. 3. Гематома передней брюшной стенки с распространением на боковую поверхность живота, поясничную, ягодичную, нижнюю конечность**



**Рис. 4. Гематома передней брюшной стенки с распространением на боковую поверхность живота, поясничную, ягодичную, нижнюю конечность**

и, следовательно, к потере времени для оказания специализированной медицинской помощи и повышению риска развития необратимых осложнений, приводящих к летальному исходу. Леталь-

ность при данной патологии достигает 20% [3; 7; 8; 10].

Стандартные методы диагностики гематом хорошо известны – ультразвуковые методики исследования (УЗИ), компьютерная томография (КТ), КТ с усилением, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), лапароскопия, которые в обычной практической работе позволяют своевременно дифференцировать кровотечение в забрюшинное пространство от внутрибрюшного кровотечения, последнее является показанием для экстренного оперативного вмешательства по жизненным показаниям. J. Bern выделяет три типа гематом по данным ультразвукового исследования УЗИ и КТ: 1 – односторонняя внутримышечная гематома прямой мышцы живота, ограниченная фасциальным влагалищем мышцы; 2 – внутримышечная гематома с проникновением крови между мышцей и поперечной фасцией; 3 – внутримышечная гематома с проникновением крови между мышцей и поперечной фасцией в брюшину, возможно с образованием гемоперитонеума. В то же время, каждое исследование обладает достаточным размахом достоверности получаемых результатов, так УЗИ варьируют от 14,3 до 52,0 %, КТ – 79-89 %, МСКТ – 85-98 %, лапароскопия – 75-100 % [4-10; 14].

В условиях COVID-19 инфекции на фоне полисегментарной пневмонии с явлениями дыхательной недостаточности, когда пациент кислородозависим в большей или меньшей степени и уже находится на аппарате НИВЛ или ИВЛ, своевременная диагностика порой ставит хирурга в затруднительное положение перед выполнением необходимого арсенала диагностических исследований. Кроме этого, на фоне новой коронавирусной инфекции у больных COVID-19 риск развития тромбоза или кровотечения намного выше, чем больного без COVID-19 инфекции [15].

У больных с новой коронавирусной инфекцией в патогенезе отмечается повреждение вирусом эндотелиальных клеток кровеносных сосудов с последующим развитием различных вариантов коагулопатий, которые сами по себе сопровождаются высокой летальностью и дополнительно обуславливают диагностические трудности в каждом конкретном случае. Более того, обязательное применение антикоагулянтов при данной патологии, ещё в большей степени способствует развитию коагулопатии с образованием забрюшинных гематом [13-15].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование взят период работы ГБУЗ РК «Симферопольской городской клинической больницы №7» с 01.12.2021 г. по 01.05.2022 г. отделения №5 для больных с новой коронавирусной

инфекцией, не нуждающихся в ИВЛ с хирургическими койками. Госпитализация пациентов осуществляется с учётом требований, предусмотренных приказом Минздрава России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19».

За указанный период в лечебном учреждении оказана медицинская помощь 13 428 больным с COVID-19. Лечебное учреждение было перепрофилировано с 2019 года для больных с COVID-19 и рассчитано на 480 коек. Из них реанимационных – 40, неврологических – 50, нейро-сосудистых – 50, кардиологических – 50, нефродиализных – 40, инфекционных – 110, ЛОР патология – 40, пульмонологическое – 50, хирургических – 50. В период волн вирусной инфекции коечный фонд лечебного учреждения увеличивался до 630 коек. Лечебное учреждение в Республике Крым выполняло и выполняет на сегодняшний день прием пациентов из других лечебных учреждений с ухудшением состояния на фоне новой коронавирусной инфекции, а хирургическое отделение по мимо того – прием больных из хирургических отделений, у которых выявлены клиничко-лабораторные данные COVID-19, пневмония и осложненная хирургическая патология. Весь лечебно-диагностический процесс регламентировался изданными 15-версиями временных методических рекомендаций: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Все госпитализированные пациенты имели клинические проявления ОРВИ и наличие хотя одного из эпидемиологических признаков: а – возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов; б – наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, у которого лабораторно подтверждён диагноз COVID-19; в – наличие профессиональных контактов с подтвержденным случаем COVID-19; г – клинические проявления ОРВИ с характерными изменениями в лёгких, вне зависимости от лабораторного и эпидемиологического анализа, а также положительный результат лабораторного исследования на наличие SARS-CoV-2: 1 – РНК с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК); 2 – антигена с применением иммунохроматографического анализа.

Больные классифицировались по степеням тяжести по следующим критериям: легкая степень не учитывалась так, как это амбулаторная группа больных. Среднетяжёлое течение: температура > 38°C, ЧДД > 22/мин; одышка при физической нагрузке; изменения КТ (РГ), типичные для вирусного поражения; SpO<sub>2</sub> < 95 %; СРБ сыворотки >

10 мг/л. Тяжёлое течение: ЧДД > 30/мин; одышка при физической нагрузке; изменения КТ (РГ), типичные для вирусного поражения; SpO<sub>2</sub> < 93 %; снижение уровня сознания, ажитация; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 мм рт. ст.; лактат артериальной крови > 2 ммоль/л; 2 балла; нестабильная гемодинамика АД сист. < 90 мм рт. ст. или АД < 60 мм рт. ст.; диурез < 20 мл/час.

Стандартно всем больным проведены клинические, биохимические исследования, контроль гемостаза – коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, Д-димер). СБР, прокальцитонин, ферритин, тропанин, ИЛ-6. КТ ОГК (КТ 0, КТ 1 < 25 %, КТ 2 - 25-50 %, КТ 3 - 50-75%, КТ 4 > 75 % при госпитализации и в динамике по показаниям. В лечебной программе применялась схема лечения новой коронавирусной инфекции: малопоточная кислородотерапия, прональная позиция. Этиотропная терапия - противовирусные препараты (фавипиравир 1600/1800 мг 1-е сутки, со 2-го по 10-й день – 600/800 мг 2 раза/сут; ремдесивир 200 мг 1-й день, 100 мг со 2-го по 10 день/сут. Патогенетическая терапия, включала препараты первого выбора – глюкокортикостероиды 16-24 мг/сут. Для подавления цитокинового шторма применялись генно-инженерные биологические препараты – блокаторы ИЛ-6 (олокикизумаб) или ингибиторы янус-киназ (барицитиниб) – патологические изменения в легких, два и более признака: SpO<sub>2</sub> < 93-95 %, одышка при физической нагрузке, температура тела 38°C в течение 3-5 дней, число лейкоцитов – 3,0-3,5 x 10<sup>9</sup>/л., абсолютное число лимфоцитов 1,0-1,5 x 10<sup>9</sup>/л, СРБ > 9N. Антибактериальная терапия назначалась по очень строгим показаниям, учитывался факт перевода пациента из другого лечебного учреждения и возможность уже имеющейся внутрибольничной инфекции, уровень лейкоцитов, результат прокальцитонинового теста, наличие гнойной хирургической инфекции, выполненное оперативное вмешательство. Антитромботическая терапия (НФГ или НМГ) входила в обязательную лечебную программу в профилактических дозировках и продолжается вплоть до выписки пациента.

Под наблюдением находилось 1194 пациента с новой коронавирусной инфекцией, 872 (73.1 %) составили больные с хирургической патологией. Из преобладающей сопутствующей патологии присутствовала: сердечно-сосудистая – 43,4 %; сахарный диабет – 8,9 %; онкология – 5,1 %; нейро-сосудистая патология – 4,3%. 685 (57,4 %) больных были переведены из других лечебных учреждений РК, 51 (4,3 %) пациент переведены из смежных отделений в связи с обострением сопутствующей хирургической патологии. Ввиду тяжести состояния 14,5 % больных сразу из приёмного отделения транспортированы в реанимационное

отделение на НИВЛ или ИВЛ. Выполнено 307 (35, 3 %) экстренных оперативных вмешательств. Летальность среди больных с хирургической патологией составила 6,4 %. За указанный период в ковидном стационаре с гематомами передней брюшной стенки и забрюшинного пространства с распространением на грудную клетку, молочные железы находилось 37 пациентов (рис. 5-9).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты с гематомами передней брюшной стенки и забрюшинного пространства были переведены из других лечебных учреждений. Возрастная категория была 65-85 лет. Из них 36 пациентов женского пола и только одного мужского 40 лет. В 89,2% случаев новая коронавирусная инфекция, была подтверждена РНК с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. У 10,8 % больных лабораторно вирус не идентифицирован. Во всех случаях отмечалась двусторонняя полисегментарная пневмония средней и тяжёлой степени. У 27,1 % больных степень поражения легочной ткани соответствовала КТ 1 < 25 %, КТ 2 (25-50 %) – 43,2 %, у 18,9 % больных объём поражения легочной ткани соответствовал КТ 3 – 50-75 %; у 10,8 % - КТ 4 > 75 %. В 72,9 % случаев отмечалась дыхательная недостаточность требующая малопоточной кислородотерапии через маску/канюлю с подачей кислорода от 5-15 л/минуту используя концентраторы кислорода «Armed» 7F-8L или центральные кислородные точки, из-за тяжести состояния 6 пациентов находились в реанимационном отделении на НИВЛ с режимом РЕЕР 5-8 см вод. ст. с обеспечением насыщения гемоглобина кислородом (SpO<sub>2</sub> – 90-95%). В процессе кислородной поддержке проводился мониторинг следующих параметров: комфорт пациента; степень утечки из контура; синхронизация с вентилятором; дыхательный объём; частота дыхания; уровень артериального давления и частота сердечных сокращений; участие в дыхании вспомогательных дыхательных мышц; пульсоксиметрия; PaCO<sub>2</sub>; – PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>. В тоже время учитывалась особенность пациентов с данной патологией - ограниченная возможность нахождения в prone-позиции, из-за наличия гематомы, что осложнялось проведение адекватной кислородной подачи.

Анализируя причины образования гематом – главная из них, это нарушение техники введения антикоагулянтных препаратов в переднюю брюшную стенку; вторая – у 2 пациентов, отмечалось падение/сползание с кровати с образованием обширных гематом забрюшинного пространства с распространением на переднюю брюшную стенку, объёмом гематомы от 1500,0 мл до 2500,0 мл. Больные были оперированы так, как отмечался



**Рис. 5.** Гематома боковой поверхности живота, грудной клетки, молочной железы



**Рис. 6.** Предыдущая гематома после пункции и эвакуации лизированной крови под УЗИ



**Рис. 7.** Динамика гематомы в процессе выздоровления больной



**Рис. 8.** Распространенная гематома молочных желез, передней брюшной стенки и боковой поверхности живота



**Рис. 9.** Та же гематома в процессе выздоровления пациентки

при падении разрыв париетальной брюшины с гемоперитонеумом, который был диагностирован при наложении лапароцентеза и установки шарящего дренажа. Объем операции – лапаротомия, ревизия отслоенных и разволокненных мышечно-фасциальных футляров, санация, установка трубчатых дренажей с вакуум аспирацией и марлевых тампонов с гемостатической целью на 3-5 дней. Одна больная умерла на 12 день послеоперационного периода от тромбоэмболии легочной артерии. У 2 больных отмечалось распространение гематом по левой боковой поверхности живота в забрюшинное клетчаточное пространство, объем гематомы составлял 1200,0-1700,0 мл (рис. 10, рис.11). Пальпаторно на передней брюшной стенке определяется ограниченное плотное образование в зоне инъекций антикоагулянтов (околопупочная область). У всех наблюдаемых пациентов основным клиническим проявлением была острая боль в области гематомы, при распространении её ниже линии Дугласа отмечалось вздутие живота, которое проявлялось симптомами перитонизма. У пациентов определяются слабые интоксикационные симптомы, такие как озноб, субфебрильная

лихорадка, слабость, тахикардия. При большой кровопотере на первый план в клинической картине выступают симптомы геморрагического шока, которые требовали соответствующей стандартной инфузионной терапии. При локализации гематомы ниже линии Дугласа, топографо-анатомически последняя ограничена только листком поперечной фасции, в 2-х случаях гематома распространялась книзу, огибая тазовые кости с кровоподтеками на боковую поверхность живота, ягодицу и поясничную область (рис. 7, рис. 8). В этих случаях при нарастании гематомы и ее напряжения, листок поперечной фасции оказался несостоятельным. В результате произошло нарушение его целостности, что проявилось появлением симптомов перитонизма. После наложения лапароцентеза и получения крови из брюшной полости, пациенты были оперированы. У 3-х пациентов была применена методика малоинвазивной хирургии – чрескожная пункция под контролем УЗИ с эвакуацией 500,0 – 700,0 мл лизированной крови. Применение данной методики, диктовалось прежде всего увеличением объема гематомы при мониторинговании в течение 3-суток при УЗИ исследовании, когда в динамике исследования превалировал жидкостный компонент содержимого гематомы и выраженный болевой синдром, который объяснялся гипертензионным характером.

Всем больным в обязательной диагностической программе выполнялось УЗИ исследование. В 78,3 % случаев обнаружено кровоизлияния по типу пропитывания. При этом структура клетчаточных пространств передней брюшной стенки и забрюшинного пространства была неоднородной за счёт наличия линейных и округлых участков

повышенной плотности 31-48 ед.Н) с нечеткими контурами. В каждом наблюдении проводилось мониторинговое – при этом отмечалось постепенное понижение плотности и уменьшение размеров вовлеченных в гематомы тканей. Процесс рассасывания длился индивидуально и зависел от степени распространения по клетчаточным пространствам, в среднем 3 недели с локализацией на передней брюшной стенке и 1,5-2,0 и более месяцев при забрюшинном кровоизлиянии. В тех случаях, когда при динамическом наблюдении присутствовал жидкостный компонент гематомы на фоне имеющихся сгустков крови и отмечалось увеличение объема, прибегали к активным хирургическим действиям – чрескожной тонкоигльной пункции под контролем УЗИ.

В затруднительных клинических случаях УЗИ исследования дополнялось КТ исследованием с контрастным усилением, при котором визуализировались кровоизлияния с четкими и неровными контурами, как правило неправильной формы, неоднородной структуры плотностью 33-50 ед.Н., трактовалась, как жидкостный компонент, а участки повышенной плотности – 65-76 ед.Н., свернувшаяся кровь. В тех случаях, когда у пациента при поступлении присутствовал болевой синдром, клиничко-лабораторные данные о наличии анемии, ограниченность во временном факторе, для принятия правильного решения – вести пациента консервативно или оперировать, в 12 (32,4 %) наблюдениях КТ исследование, позволило определиться в локализации гематомы и что не мало значимое в целостности париетального листка брюшины, а, следовательно, от активных хирургических действий.

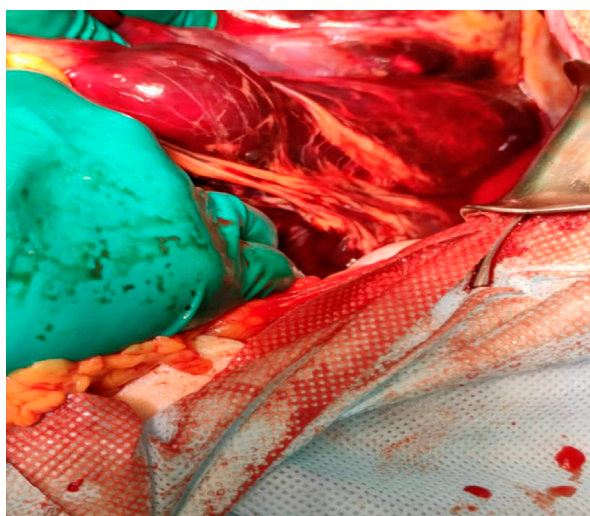


Рис. 10. Интраоперационная картина распространенной забрюшинной гематомы с гидрореперитонеумом

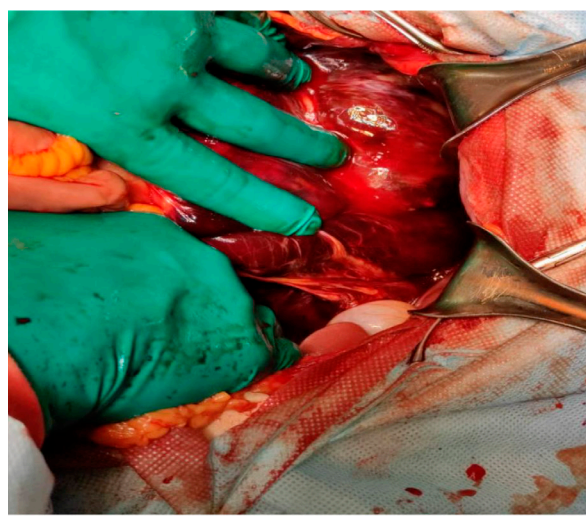


Рис. 11. Интраоперационная картина распространенной забрюшинной гематомы с гидрореперитонеумом



## ОБСУЖДЕНИЕ

Имея небольшой клинический опыт наблюдения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 имеющих гематомы передней брюшной стенки и забрюшинного пространства, позволил нам сделать определённый вывод, что практически все они появились от нарушения техники введения антикоагулянтных препаратов: место инъекции, использование не предназначенных для этой манипуляции шприцов. В периодической литературе встречаются сведения о выполнении диагностической лапароскопии с последующей конверсией и выполнением люмботомии, прошиванием мышц с сосудами (2). Собственное клиническое наблюдение, позволяет нам высказать свою точку зрения, что в условиях коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией и дыхательной недостаточностью, пневмоперитонеум несёт определённую опасность, из-за усугубления уже имеющегося ОРДС, а выполнение рекомендуемых авторами каких-либо активных действий в условиях разволокненных гематомой мышечно-фасциальных футлярах не приносит ожидаемого результата. Во всех случаях требующих дифференциальной диагностики, прежде всего подтверждения или исключения гемоперитонеума, мы использовали наложение лапароцентеза под местной анестезией с установкой шарящего дренажа и введением в брюшную полость физиологического раствора в объёме 800,0-1000,0 мл с последующей экс-

позицией с пережатым дренажем в течение 15 минут и последующей оценкой характера отделяемого из брюшной полости.

Сложно оспаривать имеющиеся изменения коагулограмм у больных с новой коронавирусной инфекцией на фоне антикоагулянтной терапии (протромбин по Квику < 70%, АЧТВ > 36 сек, МНО > 1,15, фибриноген > 3,5 г/л или < 1,15 г/л) с отклонениями от нормальных цифр, которые отмечаются практически у всех больных, и рассматривать их, в качестве основной причины образования гематом передней брюшной стенки и забрюшинного пространства. Да, это имеет место, но анализируя наблюдаемых больных, обращает на себя тот факт, что практически все гематомы локализируются по левой половине тела с распространением по левому фланку живота и забрюшинного пространства. Объяснение этому, очень простое – медицинская сестра чаще подходит для выполнения манипуляция с правой стороны от больного и соответственно ей удобнее выполнять инъекции в левую половину передней брюшной стенки.

Учитывая вышеизложенное разработан алгоритм ведения пациентов с гематомами передней брюшной стенки и забрюшинного пространства (схема 1), что позволил нам, на 37% снизить не обоснованность эксплоративной лапаротомии и диагностической лапароскопии под эндотрахеальным наркозом у больных с новой коронавирусной инфекцией на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии с явлениями дыхательной недостаточности.

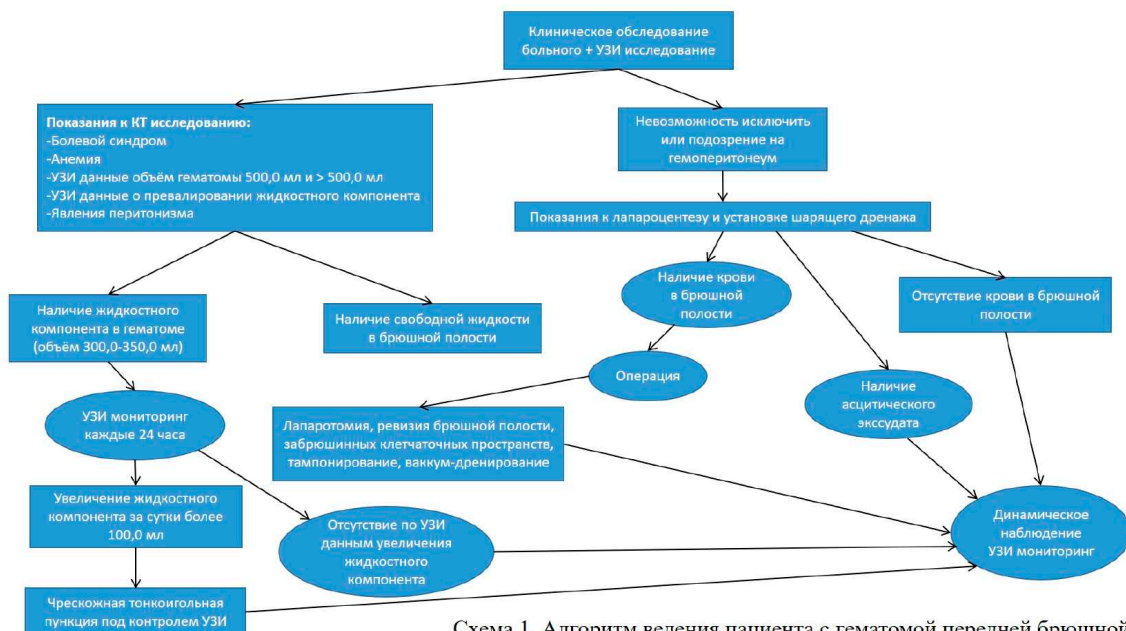


Схема 1. Алгоритм ведения пациента с гематомой передней брюшной стенки и забрюшинного пространства.

## ВЫВОДЫ

1. Гематомы передней брюшной стенки и забрюшинного пространства достаточно редкое и опасное для жизни состояние на фоне уже имеющейся COVID-19 инфекции.
2. Большая часть подобных осложнений обусловлена нарушением техники проведения подкожных инъекций в околопупочную область передней брюшной стенки антикоагулянтных препаратов.
3. Появление болей со стороны живота, является показанием для УЗИ передней брюшной полости, позволяет своевременно дифференцировать площадь распространения гематом по клетчаточным пространствам передней брюшной стенки и забрюшинного пространства.
4. Результат лечения гематом на фоне COVID-19 инфекции связан с своевременной постановкой диагноза, выбора правильной тактике ведения пациента, исключением необоснованных оперативных вмешательств.
5. Придерживаясь разработанного алгоритма ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 инфекции, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией и дыхательной недостаточностью с гематомами передней брюшной стенки и забрюшинного пространства, позволил нам избежать необоснованных диагностических лапаротомий в 37% случаев.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов М. М., Смоляр А. Н., Трофимова Е. Ю., Шарифуллин В. А., Бармина Т. Г., Богницкая Т. В. Диагностика и лечение травматических забрюшинных кровоизлияний. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013;12:4-10.
2. Стрижелецкий В. В., Ядыкин А. А., Иванов И. Г., Суворов И. И., Матвеев А. В., Стребков А. С., Воробьев А. С., Булкин А. Н., Пягай В. И. Спонтанная забрюшинная гематома у пациентов с COVID-19: первый клинический опыт. Эндоскопическая хирургия. 2021.27;5:42-47. doi:10.17116/endoskop20212705142.
3. Трофимова Е. Ю., Богницкая Т. В., Смоляр А. Н. Значение ультразвукового исследования в наблюдении за течением забрюшинных кровоизлияний у пациентов с закрытой травмой живота. Ультразвуковая диагностика. 2012;4:18-23.
4. Земляной В. П., Сингаевский А. Б., Данилов А. М., Сигуа Б. В., Ялда К. Д. Возможности диагностики забрюшинных гематом при ранениях поясничной области в условиях многопрофильного стационара. Вестник СПбГУ. 2016;11:1:60-66.
5. Шарафилламов И. Ф., Ключкин И. В., Ключкина Ю. А., Михайлова О. Н., Бадрединова А. Р. Спонтанная гематома передней брюшной стенки в клинике неотложной хирургии. Сонографические аспекты. Вестник современной клинической медицины. 2018;11(5):149-153.
6. Abdulmuttalip Simsek, Faruk Ozgor, BaharYuksel, Ercan Bastu, Mehmet Fatih Akbulut, Onur Kucuktopcu, Omer Sarilar, Ahmet Yalci Berberoglu, Zafer Gokhan Gurbuz. Spontaneous retroperitoneal hematoma associated with anticoagulation therapy and antiplatelet therapy: twocenters experiences. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia. 2014;86(4):266-269. doi:10.4081/aiua.2014.4.266
7. Kasotkis G. Retroperitoneal and rectus sheath hematomas. Surgical Clinics of North America. 2014;94(1):71-76.
8. Christodoulos Dolapsakis, Vasiliki Giannopoulou, Evgenia Grivakou. Spontaneous Retroperitoneal Hemorrhage. Journal of Emergency Medicine. 2019;56(6):713-714. doi:10.1016/j.jemermed.2019.01.037.
9. Hatjipetrou A., Anyfantakis D., Kastanakis M. Rectus sheath hematoma: a review of the literature. International journal of surgery. 2015;13:267-271. doi:10.1016/j.ijssu.2014.12.015.
10. Nemsadze G.Sh., Urushadze O. P., Tokhadze L. T., Kipshidze N. N. Diagnostic possibilities of multilayer computer tomography in blunt abdominal trauma. Georgian Medical News. 2011;191(2):12-18.
11. Wang F., Wang F. the diagnosis and treatment of traumatic retroperitoneal hematoma. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2013;29(2):573-576.
12. Guidelines for Diagnostic Laparoscopy, Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Available at: <https://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-diagnostic-laparoscopy/>. Accessed December 4, 2022.
13. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. Clinical immunology. 2020;214:108393 doi:10.1016/j.clim.2020.108393
14. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. Pulmonary Vascular Endothelialitis. Thrombosis and Angiogenesis in COVID-19. New England Journal of Medicine. 2020;383:120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432.

15. Scialpi M., Sara S., Pisciole I., Scalera G. B., Longo F. Pulmonary thromboembolism in critical ill COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;95:361-362. doi:10.1016/ijid.2020.04.056.

## REFERENCES

1. Abakumov M. M., Smoliar A. N., Trofimova E. Iu., Sharifullin V. A., Barmina T. G., Bognitskaia T. V. Diagnostics and treatment of traumatic retroperitoneal bleedings. *Pirogov Russian Journal of Surgery. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2013;(12):4 10. (In Russ.).

2. Strizheleckii V. V., Jadykin A. A., Ivanov I. G., Suvorov I. I., Matveev A. V., Strebkov V. V., Vorob'ev A. S., Bulkin A. N., Pjagaj V. I. Spontaneous retroperitoneal hematoma in a COVID-19: the first clinical practice. *Endoscopic Surgery*. 2021;27(5):42-47. (In Russ.). doi:10.17116/endoskop20212705142

3. Trofimova E. Iu., Bognitskaia T. V., Smoliar A. N. Ultrasound in retroperitoneal hemorrhage management in nonpenetrating abdominal trauma. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2012;4:18-23. (In Russ.).

4. Zemlyanoy V. P., Singaevskiy A. B., Danilov A. M., Sigua B. V., Yalda K. D. Diagnostics of retroperitoneal hematoma caused by back and flank injuries in a multidisciplinary hospital. *Vestnik of Saint Petersburg University*. 2016;11:1:60-66. (In Russ.).

5. Sarafislamov I. F., Klyushkin I. V., Klyuchkina J. A., Mikhailov O. N., Badretdinova A. R. Spontaneous hematoma of the anterior abdominal wall in emergency surgery clinic. *Sonographic aspects. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018;11(5) 149–153. (In Russ.). doi:10.20969/VSKM.2018.11(5).149-153.

6. Abdulmuttalip Simsek, Faruk Ozgor, BaharYuksel, Ercan Bastu, Mehmet Fatih Akbulut, Onur Kucuktopcu, Omer Sarilar, Ahmet Yalci Berberoglu, Zafer Gokhan Gurbuz. Spontaneous retroperitoneal hematoma associated with anticoagulation therapy and antiplatelet therapy:

twocenters experiences. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2014;86(4):266-269. doi:10.4081/aiua.2014.4.266

7. Kasotkis G. Retroperitoneal and rectus sheath hematomas. *Surgical Clinics of North America*. 2014;94(1):71-76.

8. Christodoulos Dolapsakis, Vasiliki Giannopoulou, Evgenia Grivakou. Spontaneous Retroperitoneal Hemorrhage. *Journal of Emergency Medicine*. 2019;56(6):713-714. doi:10.1016/j.jemermed.2019.01.037.

9. Hatjipetrou A., Anyfantakis D., Kastanakis M. Rectus sheath hematoma: a review of the literature. *International journal of surgery*. 2015;13:267–271. doi:10.1016/j.ijsu.2014.12.015

10. Nemsadze G. Sh., Urushadze O. P., Tokhadze L. T., Kipshidze NN. Diagnostic possibilities of multilayer computer tomography in blunt abdominal trauma. *Georgian Medical News*. 2011;191(2):12-18.

11. Wang F., Wang F. the diagnosis and treatment of traumatic retroperitoneal hematoma. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2013;29(2):573-576.

12. Guidelines for Diagnostic Laparoscopy, Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Available at: <https://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-diagnostic-laparoscopy/>. Accessed December 4, 2022.

13. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clinical immunology*. 2020;214:108393 doi:10.1016/j.clim.2020.108393

14. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. Pulmonary Vascular Endothelialitis. *Trombosis and Angiogenesis in COVID-19*. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432.

15. Scialpi M., Sara S., Pisciole I., Scalera G. B., Longo F. Pulmonary thromboembolism in critical ill COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;95:361-362. doi:10.1016/ijid.2020.04.056.

## ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОТСЛОЙКА НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А., Гайдарева Е. К., Довгань М. А.

*Кафедра акушерства и гинекологии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАО ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бул. Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Попова-Петросян Елена Валериевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: elena-krwm@mail.ru

**For correspondence:** Popova-Petrosyan E. V., PhD, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: elena-krwm@mail.ru

### Information about authors:

Popova-Petrosyan E. V., <http://orcid.org/0000-0002-9167-6035>

Dovgan A. A., <http://orcid.org/0000-0001-7833-2302>

Gaydaryova E. K., <https://orcid.org/0000-0002-7484-6792>

Dovgan M. A., <https://orcid.org/0000-0002-4657-637X>

### РЕЗЮМЕ

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) является одной из причин кровотечений во второй половине беременности и происходит в 0,4–1,3 % всех беременностей. Однако это серьезное осложнение беременности, которое ставит под угрозу благополучие, как матери, так и плода. На сегодняшний день не выявлены определенные причины данной патологии. В связи с этим факторы риска, наличие их при обследовании женщины могут помочь в предупреждении развития данной патологии, сохранить здоровье и жизнь, как матери, так и плода. Цель данной работы – изучить факторы риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Нами ретроспективно изучены истории родов у 800 беременных с антенатальной гибелью плода за 2010–2022 гг. по Республике Крым. Во время исследований были отобраны случаи с разными возможными предрасполагающими факторами, так же рассматривали отдельно в зависимости от количества родов, с целью определения различий влияния каждого выбранного фактора как во время первых и последующих родов. Выводы. Во время ведения беременности у женщин, имеющих в анамнезе факторы риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, следует учитывать их наличие, а также более детально проанализировать клинические особенности течения беременности, уделив особое внимание контролю показателей динамического мониторинга артериального давления и мониторингу результатов кардиотокографии. За счет ранней диагностики можно предотвратить осложнения и назначить необходимую терапию, что существенно улучшит прогноз для матери и ребенка.

**Ключевые слова:** преждевременная отслойка нормально расположенной матки, факторы риска.

### PREMATURE DETACHMENT OF A NORMALLY LOCATED PLACENTA

Popova-Petrosyan E. V., Dovgan A. A., Gaydaryova E. K., Dovgan M. A.

*Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

Premature separation of a normally located placenta (PONRP) is one of the causes of bleeding in the second half of pregnancy and occurs in 0.4–1.3% of all pregnancies. However, it is a serious complication of pregnancy that threatens the well-being of both mother and fetus. To date, no definite causes of this pathology have been identified. In this regard, risk factors, their presence during examination of a woman can help prevent the development of this pathology, preserve the health and life of both the mother and the fetus. The purpose of this work is to study the risk factors for the development of premature detachment of a normally located placenta. We retrospectively studied the history of childbirth in 800 pregnant women with antenatal fetal death in 2010–2022. for the Republic of Crimea. During the studies, cases with different possible predisposing factors were selected, they were also considered separately depending on the number of births, in order to determine the differences in the influence of each selected factor both during the first and subsequent births. Findings. Timely management of pregnancy in women with a history of risk factors for the development of premature abruption of a normally located placenta should take into account their presence, as well as analyze in more detail the clinical features, the course of pregnancy, paying special attention to monitoring indicators of dynamic monitoring of blood pressure and monitoring the results of cardiotocography. Due to early diagnosis, complications can be prevented and the necessary therapy can be prescribed, which will significantly improve the prognosis for the mother and child.

**Key words:** premature detachment of a normally located uterus, risk factors.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты - это раннее отделение плаценты от слизистой оболочки матки до заверше-

ния второго этапа родов [1-3]. В большей части случаев ПОНРП возникает внезапно и является одной из причин кровотечений во второй полови-

не беременности [4-6]. Основная этиологическая причина на данный момент не определена, но выделяют ряд основных факторов риска такие как: возраст матери старше 35 лет, употребление алкоголя или кокаина, многоплодная беременность, многоводие, преэклампсия, преждевременный разрыв плодной оболочки и короткая пуповина [7-9]. Данная патология возникает резко, но подвергает риску здоровье, как матери, так и плода. Неблагоприятными осложнениями могут быть чрезмерное материнское кровотечение, преждевременные роды, низкий вес при рождении, респираторный дистресс-синдром новорожденных и мертворождение. Согласно исследованию в 1-40 % случаях наблюдается смерть плода, но это также зависит от возраста плода и степени разделения [10-13].

В связи с тем, что нет одного точного мнения по вопросу этиологии и механизмов возникновения ПОНРП, необходимо четко выявлять факторы риска, так как благодаря им можно предотвратить осложнения данной патологии и сохранить здоровье и жизни матери и плода.

Цель данной работы – изучить факторы риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами ретроспективно изучены истории родов у 800 беременных с антенатальной гибелью плода за 2010-2022 гг. по Республике Крым.

Во время исследований были отобраны случаи с разными возможными предрасполагающими факторами, так же рассматривали отдельно в зависимости от количества родов, с целью определения различий влияния каждого выбранного фактора как во время первых и последующих родов. Полученные данные подвергали статистической обработке в программе Statistica 10с использованием методов описательной статистики: определяли характер распределения данных методом Колмагорова-Смирнова; вычисляли медиану и 10 и 90 процентил). Отличия между группам оценивали с использованием метода Манна-Уитни, считая достоверными отличия при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При ретроспективном анализе выявлены следующие особенности и приведены статистические данные. К основной группе факторов можно отнести, возраст матери старше 35 лет (ОР 1.37, 95 % ДИ 0.48–2.82), преэклампсия, курение, употребление наркотических средств (ОР 2.65, 95 % ДИ 1.78–6.40), гипертония (ОР 3.01, 95 % ДИ 0.42-2.44). Так же плацентарная ишемия (ишемическая болезнь плаценты), предшествующая отслойка плаценты, сахарный диабет и приобретенные материнские тромботические расстройства (табл. 1).

Таблица 1

**Относительный риск факторов риска отслойки плаценты**

Фактор риска	Относительный риск	95 % ДИ	p
Возраст >35 лет	1.37	0.48–2.82	0,01
Курение	2.0	1.75-2.01	0,003
Употребление наркотиков	2.65	1.78–6.40	0,001
Гипертония	3.01	0.42-2.44	0,02
Предшествующая отслойка плаценты	4.03	0.36-3.02	0,002
Другие заболевания (сахарный диабет, тромбофилия, ишемическая болезнь плаценты)	1.07	1.35-2.64	0,04
Преэклампсия	2.74	1.02-2.76	0,01

Среди группы женщин, имеющих в анамнезе данные факторы, чаще всего наблюдается преждевременная отслойка плаценты, и находятся в группе риска. При изучении данного вопроса так же уделялось внимание пациенткам с хронической гипертонией, по данным исследованиям, что женщин с данным заболеванием в три раза чаще (95 %) диагностируется ПОНРП, чем у женщин, у которых отсутствует данное заболевание.

В результате исследования по выявлению специфичных маркеров в крови не были получены значимые результаты. На основании этого исследования можно утверждать, что даже при отсутствии в анализах маркеров не является знаком отсутствия рисков развития преждевременной отслойки плаценты.

Так же при исследовании употребления табака ассоциировалось с увеличением риска отслойки плаценты (ОР 2.0, 95 % ДИ 3.65–51.34). Данные о

зависимости доза-реакция между количеством выкуриваемых сигарет в день и риском отслойки указывают на то, что ОР увеличивался с увеличением количества выкуриваемых сигарет.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты является одной из самых опасных осложнений даже при факторе низкой частоты проявления среди беременных. Основные факторы, которые можно выявить во время изучения анамнеза, повышающие риск отслойки плаценты, являются курение, употребление наркотических средств во время беременности, возраст матери старше 35 лет, гипертонию и наличие отслойки плаценты во время предыдущей беременности. В дополнение выделяют причины, наличие которых вероятно может повлечь за собой отслойку плаценты, являются многоводие, многоплодная беременность, преэклампсия, внезапная декомпрессия матки и короткая пуповина.

Наиболее часто встречающимся фактором среди всех женщин было употребление табака, что может представлять трудность при ведении такой беременной, и при этом они могут быть выявлены случаи пассивного курения. Так же играют немало важную роль наличие травмы брюшной полости, в случаи автомобильной аварии, падения или удары в живот, могут привести к отслойке плаценты. Многие из данных факторов риска оказывают сильное влияние на состояние сосудов. Например, при преэклампсии повышается сосудистое сопротивление на уровне спиральных артерий, что влечет за собой повышение кровяного давления. Данный процесс может привести к разрыву сосудов в плацентарном ложе, что влечет за собой преждевременную отслойку плаценты. Так же одной из важных причин являются дефекты плаценты из-за хронического воспаления или изменения в инвазии трофобласта.

При анализе научных статей и рассмотрении примененных методов изучения данной патологии можно определить не только сами факторы риска, но и клинические анализы, которые в дальнейшем помогут выявить возможность развития ПОНРП и предупредить это. На основании полученных данных можно сделать вывод, что даже при наличии малого количества факторов риска возможно развитие преждевременной отслойки плаценты и нет точных гарантий, что даже при успешном лечении это не повторится.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во время ведения беременности у женщин, имеющих в анамнезе факторы риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, следует учитывать их наличие,

а также более детально проанализировать клинические особенности течения беременности, уделив особое внимание контролю показателей динамического мониторинга артериального давления и мониторингу результатов кардиотокографии. За счет ранней диагностики можно предотвратить осложнения и назначить необходимую терапию, что существенно улучшит прогноз для матери и ребенка.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

**Funding.** This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hong J. Y., Kim J. H., Kim S. Y., Sung J. H., Choi S. J., Oh S. Y., Roh C. R. Can a Difference in Gestational Age According to Biparietal Diameter and Abdominal Circumference Predict Intrapartum Placental Abruption? *J Clin Med.* 2021 May 29;10(11):2413. doi:10.3390/jcm10112413.
2. Anderson E., Raja E. A., Shetty A., Gissler M., Gatt M., Bhattacharya S., Bhattacharya S. Changing risk factors for placental abruption: A case crossover study using routinely collected data from Finland, Malta and Aberdeen. *PLoS One.* 2020 Jun 11;15(6):e0233641. doi:10.1371/journal.pone.0233641.
3. Li Yang, Tian Yuan, Liu Ning, Chen Yang, Wu Fujun. Analysis of 62 placental abruption cases: Risk factors and clinical outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Mar;58(2):223-226. doi:10.1016/j.tjog.2019.01.010.
4. Mavedatnia D., Tran J., Oltean I., Bijelić V., Moretti F., Lawrence S., El Demellawy D. Impact of Co-Existing Placental Pathologies in Pregnancies Complicated by Placental Abruption and Acute Neonatal Outcomes. *J Clin Med.* 2021 Dec 3;10(23):5693. doi:10.3390/jcm10235693.
5. Nkwabong E., Tchomguie Moussi O. S., Fouedjio J. Risk factors for placental abruption. *Tropical Doctor.* 2022 July 29. doi:10.1177/00494755221116716
6. Jenabi E., Salimi Z., Ayubi E., Bashirian S., Salehi A. M. The environmental risk factors prior to conception associated with placental abruption: an umbrella review. *Syst Rev.* 2022 Apr 1;11(1):55. doi:10.1186/s13643-022-01915-6.
7. Alfandari L., Pariente G., Yohay D., Levy O., Weintraub A. Y., Rotem R. Easily generated hematological biomarkers and prediction of placental

abruption. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Oct;50(8):102082. doi:10.1016/j.jogoh.2021.102082.

8. Wainstock T., Sergienko R., Sheiner E. Who Is at Risk for Preeclampsia? Risk Factors for Developing Initial Preeclampsia in a Subsequent Pregnancy. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1103. doi:10.3390/jcm9041103.

9. Mikusheva A., Strassding F., MacKenzie E. Three Cases of Severe Placental Abruption as a First Symptom of Preeclampsia. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2021 Jul 23;2021:3863607. doi:10.1155/2021/3863607.

10. Lueth A., Blue N., Silver R. M., Allshouse A., Hoffman M., Grobman W. A., Simhan H. N., Reddy U., Haas D. M. Prospective evaluation of placental abruption in nulliparous women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):8603-8610. doi:10.1080/14767058.2021.1989405.

11. Huang Y., Kioumourtzoglou M. A., Mittleman M. A., Ross Z., Williams M. A., Friedman A. M., Schwartz J., Wapner R. J., Ananth C. V. Air Pollution and Risk of Placental Abruption: A Study of Births in New York City, 2008-2014. *Am J Epidemiol.* 2021 Jun 1;190(6):1021-1033. doi:10.1093/aje/kwaa259.

12. Alouini S., Valery A., Lemaire B., Evrard M. L., Belin O. Diagnosis and Management of Pregnant Women With Placental Abruption and Neonatal Outcomes. *Cureus.* 2022 Jan 11;14(1):e21120. doi:10.7759/cureus.21120.

13. Schur E., Baumfeld Y., Rotem R., Weintraub A. Y., Pariente G. Placental abruption: assessing trends in risk factors over time. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Nov;306(5):1547-1554. doi:10.1007/s00404-022-06638-6.

## КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ: 12-МЕСЯЧНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Приюто О. А., Петров А. А.

Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Петров Алексей Андреевич, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ya.alexey2312@yandex.ru

**For correspondence:** Alexey A. Petrov, Graduate Student, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky" of Vernadsky CFU, e-mail: ya.alexey2312@yandex.ru

### Information about authors:

**Pritulo O. A.**, <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>; eLibrary SPIN 2988-8463;

**Petrov A. A.**, <https://orcid.org/0000-0003-4533-2415>; eLibrary SPIN 6070-2810

### РЕЗЮМЕ

Патологический ангиогенез в настоящее время рассматривается как важное патогенетическое звено псориаза, играющее одну из ключевых ролей в развитии и поддержании псориатического процесса. Выраженность патологического ангиогенеза может быть оценена рядом лабораторных показателей, из которых наиболее значимыми являются эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) и эндотелин-1 (ET-1). В целом ряде работ продемонстрирована зависимость между плазменными уровнями этих показателей и тяжестью течения псориаза, что указывает на возможные перспективы их использования в мониторинге эффективности системной терапии псориаза. Было проведено 12-месячное проспективное исследование на 82 больных среднетяжелым и тяжелым активным псориазом, которым после первичного осмотра был назначен метотрексат. Всем пациентам проводилось определение сывороточных концентраций VEGF и ET-1 до начала терапии и на 1, 3 и 12 месяце лечения. Согласно результатам иммуноферментного анализа, плазменные концентрации VEGF и ET-1 у обследованных больных до лечения были значительно повышены по сравнению с контрольной группой (соответственно 19,5 (4,7; 48,1) пг/мл и 274,5 (146; 439) пг/мл против 5,2 (0,5; 9,8) пг/мл и 96,5 (32; 188) пг/мл,  $p=0,004$  и  $p=0,002$ ). В дальнейшем, на 1, 3 и 12 месяцах лечения метотрексатом отмечалось прогрессивное снижение обоих показателей ангиогенеза, сопровождаемое клиническим улучшением. В дальнейшем были установлены корреляционные связи средней и выраженной силы между плазменными концентрациями VEGF и ET-1 в ранние сроки лечения и клиническим эффектом через 3-6 месяцев терапии. Полученные данные указывают на прогностическую значимость определения лабораторных маркеров ангиогенеза в мониторинге лечения и оценке предстоящего эффекта метотрексата. Изучение плазменных концентраций VEGF и ET-1 у больных псориазом может позволить предвидеть эффект системной терапии и помочь в выборе наиболее эффективного препарата.

**Ключевые слова:** псориаз, ангиогенез, VEGF, эндотелин-1

## CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LABORATORY MARKERS OF ANGIOGENESIS IN PATIENTS WITH PSORIASIS USING SYSTEMIC METHOTREXATE THERAPY: A 12-MONTH PROSPECTIVE STUDY.

Pritulo O. A., Petrov A. A.

Institute "Medical Academy named after S. I. Georgievsky" of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Pathological angiogenesis is currently considered as an important pathogenetic link in psoriasis, which plays one of the key roles in development and maintenance of the psoriatic process. Severity of pathological angiogenesis can be assessed by a number of laboratory parameters, of which the most significant are vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 (En-1). A number of recent works demonstrate the existence of a connection between the plasma levels of these indicators and the severity of psoriasis, which indicates possible prospects for their use in monitoring the effectiveness of systemic therapy for psoriasis. A 12-month prospective study was conducted in 82 patients with moderate to severe active psoriasis who were prescribed methotrexate after the initial examination. All patients underwent determination of serum concentrations of VEGF and ET-1 before the start of therapy and at 1, 3 and 12 months of treatment. According to the results of enzyme immunoassay, plasma concentrations of VEGF and En-1 in the examined patients before treatment were significantly increased compared to the control group (respectively 19.5 (4.7; 48.1) pg/ml and 274.5 (146; 439) pg/mL versus 5.2 (0.5; 9.8) pg/mL and 96.5 (32; 188) pg/mL,  $p=0.004$  and  $p=0.002$ ). Later, at 1, 3 and 12 months of treatment with methotrexate, there was a progressive decrease in both indicators of angiogenesis, accompanied by a clinical improvement. Subsequently, correlations of moderate and pronounced strength were established between plasma concentrations of VEGF and En-1 in the early stages of treatment and the clinical effect after 3-6 months of therapy. The obtained data demonstrates the prognostic value of angiogenesis laboratory markers in assessing the future effect of methotrexate. The study of plasma concentrations of VEGF



and En-1 in patients with psoriasis can make it possible to predict the effect of systemic therapy and help in choosing the most effective drug.

**Key words: psoriasis, methotrexate, VEGF, endothelin-1**

В настоящее время псориаз рассматривается в качестве иммуноопосредованного воспалительного заболевания кожи и суставов, характеризующегося многообразием клинических проявлений [1]. В развитии псориазического процесса доминирующее значение имеют генетические факторы, а в основе патогенеза лежат нарушения пролиферации и морфологической дифференциации кератиноцитов, а также воспалительный процесс в дерме, обусловленный дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [2].

Одним из важных связующих звеньев между этими процессами является ангиогенез – ответвление новых капилляров от сосудов-предшественников, присутствующий в норме в здоровой коже и резко ускоряющийся при псориазическом процессе [3]. Патологический ангиогенез в псориазической бляшке гистологически проявляется удлинением и изменением формы капилляров в сторону извитых, нарушением их проницаемости, появлением лимфоцитарных, макрофагальных, нейтрофильных воспалительных инфильтратов [4; 5]. В ряде работ продемонстрировано, что вышеперечисленные проявления патологического ангиогенеза предшествуют появлению псориазических высыпаний, которые, в свою очередь, исчезают после нормализации микроциркуляции в этом участке кожи [6; 7].

Наиболее важным индикатором выраженности патологического ангиогенеза является эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), регулирующий пролиферацию сосудов. Он стимулирует неоангиогенез посредством ряда механизмов: стимуляции пролиферации, миграции и апоптоза эндотелиоцитов, увеличение проницаемости сосудов, увеличение концентрации NO посредством стимуляции NO-синтазы, что приводит к расширению сосудов и последующему увеличению их проницаемости [8; 9]. Широко известно, что у больных псориазом наблюдаются более высокие уровни экспрессии VEGF [9]. Недавние исследования продемонстрировали наличие взаимосвязи между концентрациями VEGF и показателями активности псориаза, однако значения силы корреляционных связей в них варьировали от значительных до практически отсутствующих [10-13]. Также в ряде современных работ у больных псориазом обнаружено повышение эндотелина-1 (ET-1), который также является лабораторным маркером ангиогенеза: кроме хорошо изученных вазоконстрикторных свойств, он проявляет свои функции в коже, повышая пролиферацию кератиноцитов, ускоряя миграцию лейкоцитов и по-

тенцируя ангиогенез, а также обладает способностью стимулировать дендритные клетки, вызывая Th17 – иммунное воспаление [14; 15].

Для лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения используется ряд препаратов системной терапии: метотрексат, ацитретин, циклоsporин, таргетные и генно-инженерные биологические препараты. Однако, препаратом первой линии является метотрексат, а назначение других препаратов часто предпринимается только при наличии противопоказаний к его назначению или анамнестических данных о его непереносимости или неэффективности. При этом метотрексат обладает рядом побочных эффектов и не показывает высокую эффективность у всех пациентов: показатель PASI75 (снижение клинических проявлений псориаза на 75% от исходного уровня показателя PASI - Psoriasis Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести псориаза) через 12 недель терапии по различным данным достигается только у 36-62% пациентов [16; 17].

Таким образом, разработка критериев прогноза терапевтического ответа на метотрексат с целью оптимизации выбора препарата системной терапии является актуальным направлением клинических научных исследований. В последние годы были опубликованы работы, демонстрирующие корреляции между клиническими характеристиками и уровнями VEGF и ET-1, однако вопрос возможного использования плазменных маркеров ангиогенеза в качестве прогноза клинического ответа на применение препаратов системной терапии остается малоизученным.

Целью настоящего исследования стала клиническая оценка взаимосвязи между динамикой плазменных концентрации VEGF и ET-1 и показателями клинической эффективности метотрексата в течение 12 месяцев терапии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу работы положены данные обследования 82 больных псориазом. В исследование включались пациенты с вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести при значении показателей PASI > 10 и BSA > 10% (Body Surface Area – общая площадь поражения кожи псориазом). В контрольную группу входили 20 практически здоровых пациентов без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и отсутствием клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Все обследованные выразили письменное согласие на участие

в проведении исследования. В исследование не включались больные возрастом менее 18 или более 70 лет, пациенты с другими формами псориаза, острыми инфекционными заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью выше I функционального класса, онкологическими заболеваниями, психическими заболеваниями. Перед включением в исследование больные не принимали для лечения псориаза (псориатического артрита) системные препараты (метотрексат, лефлуноמיד, сульфасалазин, циклоспорин, ацитретин, ингибиторы янус-киназы и генно-инженерные биологические препараты), топические препараты (глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, аналоги витамина D) в течение двух недель до обследования и фототерапию последних двух месяцев.

Среди обследованных больных было 58 женщин и 24 мужчины, возраст больных составил 43,8 (27,8; 55,2) лет. Длительность заболевания составила от 1 года до 19 лет. Симптомы поражения кожи обследованных больных были представлены инфильтрированными бляшками у 81 (98,7%) пациента, папулами и бляшками — у 4 (4,8%), средне- и крупнопластинчатым шелушением с поражением кожи верхних и нижних конечностей у 71 (86,6%) больного, туловища — у 58 (70,7%), волосистой части головы и лица — у 32 (39,0%), ладоней и подошв — у 9 (10,9%), складок — у 5 (6,1%), ногтей — у 34 (41,5%) исследуемых с изменениями по типу «масляного пятна» или «наперстка». Средние значения показатели индексов PASI, BSA, sPGA (static Physician Global Assessment – статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом), NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index – индекс тяжести псориаза ногтей) и DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни) у обследованных больных составили соответственно 31,7 (19,4; 40,3), 32,9 (15,2; 47,2), 4,2 (3,9; 4,7), 21,7 (14,5; 34,8) и 20,5 (15,8; 27,4). Индекс NAPSI рассчитывался на основании исследования ногтей кистей и стоп без учета ногтей с ониходистрофией с установленным диагнозом ониходистрофии другой этиологии.

При обследовании у 37 наблюдаемых больных псориазом были выявлены коморбидные патологические состояния, связанные с вовлечением сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия — у 23 больных, ишемическая болезнь сердца — у 10 больных, хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA, — у 3 больных, клапанная болезнь сердца с гемодинамически значимыми изменениями внутрисердечного кровотока — у 4 больных, диабетическая ангиопатия — у 3 больных.

Концентрацию VEGF и ET-1 определяли в плазме крови больных псориазом и в контрольной группе сэндвич-методом иммуноферментного анализа с помощью микропланшетного фотометра Thermo Scientific Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием стандартных наборов реактивов («Cloud-Clone Corp», США) на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Всем больным после первичного исследования был назначен метотрексат в виде подкожных инъекций в начальной дозе 10 мг в неделю в течение 1 месяца с повышением дозы до 15 мг в неделю при удовлетворительных показателях переносимости лечения по клиническим и лабораторным данным. Подкожные инъекции сочетались с приемом фолиевой кислоты 5 мг в неделю внутрь. У пациентов с болевым синдромом в суставах и позвоночнике использовались нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных суточных дозах. В течение 12 месяцев лечения у больных сохранялась доза метотрексата 15 мг в неделю, у 12 больных доза метотрексата была снижена до 10 мг в неделю по причине неудовлетворительной переносимости, у 19 больных метотрексат был отменен из-за появления побочных явлений. При неэффективности метотрексата после оценки клинической эффективности во временных точках 3, 6 и 12 месяцев проводилась его отмена или замена на другие препараты.

Через 3, 6 и 12 месяцев от начала приема метотрексата наблюдавшимся больным проводилось повторное клиническое исследование с оценкой динамики клинических индексов PASI, BSA, sPGA и DLQI. Повторное определение концентраций VEGF и ET-1 в плазме крови проводилось через 1, 3 и 12 месяцев от начала лечения.

Статистический анализ выполнили с использованием пакетов прикладных программ «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc), «Microsoft Excel 2003», «SPSS 15». Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Использовали непараметрические методы анализа данных, исходя из характеристики распределения. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25–75 перцентилей). Оценку степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, осуществили с помощью ранговой корреляции Spearman.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке данных иммуноферментного анализа на 0 неделе были выявлены существенные

повышения концентраций VEGF и ET-1 у обследованных больных псориазом в плазме крови по сравнению с контрольной группой (соответственно 19,5 (4,7; 48,1) пг/мл и 274,5 (146; 439) пг/мл против 5,2 (0,5; 9,8) пг/мл и 96,5 (32; 188) пг/мл,  $p=0,004$  и  $p=0,002$ ). Уже после 3 месяцев терапии метотрексатом у абсолютного большинства больных отмечалась положительная клиническая динамика: снижение индексов PASI с 31,7 (19,4; 40,3) до 15,7 (9,2; 25,7) и BSA с 32,9 (15,2; 47,2) до

18,8 (13,5; 23,7). Более, чем четверть пациентов достигли клинического улучшения по критериям PASI75, а качество жизни, согласно данным опросников DLQI, повысилось (с 20,5 (15,8; 27,4) до 12,9 (8,3; 17,1)). На 6 и 12 месяцах терапии положительная динамика сохранялась, а более половины пациентов после 12-месячного периода прекратили прием метотрексата. 12-месячная динамика клинических показателей наблюдаемых больных на метотрексате представлена в табл. 1.

Таблица 1  
Динамика клинических параметров у больных, принимавших метотрексат в течение 12 месяцев наблюдения

Клинический параметр		Период времени от начала приема метотрексата			
		До начала приема	Месяц 3	Месяц 6	Месяц 12
Количество больных, продолжающих принимать метотрексат — n (% от начавших терапию)	n	82	68	42	37
	%	100%	82,9%	51,2%	45,1%
Индекс PASI		31,7 [19,4; 40,3]	15,7 [9,2; 25,7] $p=0,021$	5,7 [2,3; 9,1] $p=0,001$	5,1 [2,9; 7,9] $p=0,001$
Индекс BSA		32,9 [15,2; 47,2]	18,8 [13,5; 23,7] $p=0,029$	6,2 [2,4; 11,5] $p=0,001$	3,2 [1,5; 5,9] $p=0,001$
Индекс DLQI		20,5 [15,8; 27,4]	12,9 [8,3; 17,1] $p=0,034$	7,8 [5,2; 12,8] $p=0,014$	9,5 [6,4; 17,2] $p=0,028$
Клиническое улучшение по критериям PASI50	n		32	37	33
	%		39,0	45,1	40,2
Клиническое улучшение по критериям PASI75	n		21	27	23
	%		25,6	32,9	28,0
Клиническое улучшение по критериям PASI90	n		8	13	10
	%		9,8	15,9	12,2
С-реактивный белок, мг/л	10,3 [3,4; 14,7]	9,5 [2,9; 13,8] $p=0,56$	4,6 [2,1; 8,7] $p=0,045$	2,8 [1,2; 3,7] $p=0,015$	

**Примечание:**  $p$  – достоверность различий показателей клинического параметра в сравнении с исходным значением у больных до начала терапии метотрексатом; процент клинического улучшения рассчитывался от общего количества больных, начавших терапию метотрексатом; средние значения индексов рассчитывалась у больных, продолжавших принимать терапию метотрексатом.

Наблюдавшееся у обследованных больных клиническое улучшение на фоне терапии метотрексатом сопровождалось снижением плазменных концентраций VEGF и ET-1 (табл. 2).

При иммуноферментном анализе были получены данные о существенном снижении концентрации VEGF в плазме крови с 19,5 (4,7; 48,1) пг/мл до лечения до 15,1 (8,2; 31,2) пг/мл после 1 месяца терапии ( $p=0,041$ ). Концентрации ET-1 по-

сле 1 месяца терапии уменьшились не столь значительно: с 274,5 (146; 439) до 248,6 (192; 404) ( $p=0,27$ ). По прошествии 3 месяцев тенденция к снижению лабораторных показателей ангиогенеза сохранялась. Через 12 месяцев оба показателя имели достоверные различия по сравнению с исходным уровнем.

В ходе следующего этапа исследования с целью определения прогностического значения

Таблица 2

Динамика значений биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших метотрексат в течение 12 месяцев наблюдения

Показатель	Период времени от начала приема метотрексата			
	До начала приема	Месяц 1	Месяц 3	Месяц 12
Концентрация VEGF в плазме крови, пг/мл	19,5 [4,7; 48,1]	15,1 [8,2; 31,2] p=0,041	12,5 [6,7; 26,8] p=0,002	11,9 [6,2; 21,3] p=0,001
Концентрация ET-1 в плазме крови, пг/мл	274,5 [146; 439]	248,6 [192; 404] p=0,27	168,2 [97; 319] p=0,003	125,4 [72; 167] p=0,001

**Примечание:** p — достоверность различий показателей ангиогенеза в сравнении с исходным значением у больных до начала терапии метотрексатом; средние значения показателей и процентные величины рассчитывались у больных, продолжавших принимать терапию метотрексатом.

плазменных концентраций VEGF и ET-1 была проведена оценка возможной взаимосвязи между изменениями их значений в ранних сроках от начала лечения метотрексатом (через 1 и 3 месяца) и показателями эффективности лечения через 6 и 12 месяцев. Согласно результатам корреляционного анализа динамики плазменных концен-

траций VEGF и ET-1 и показателей клинической эффективности метотрексата в отношении псориазического поражения кожи (см. табл. 3) наибольшая сила корреляционных связей была отмечена между плазменными концентрациями VEGF и ET-1 через 3 месяца терапии и индексами PASI и BSI через 6 и 12 месяцев.

Таблица 3

Коэффициент корреляционной связи (r) между значениями клинических индексов псориазического поражения кожи через 3, 6 и 12 месяцев и динамикой значений биомаркеров ангиогенеза

Биомаркеры ангиогенеза		PASI			BSI		
		3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Концентрация VEGF в плазме крови, пкмоль/л	исходн.	0,25 p=0,025	0,19 p=0,046	0,31 p=0,027	0,22 p=0,043	0,27 p=0,016	0,23 p=0,032
	1 мес.	0,29 p=0,015	0,26 p=0,027	0,28 p=0,024	0,26 p=0,035	0,29 p=0,056	0,23 p=0,039
	3 мес	0,38 p=0,003	0,78 p=0,001	0,73 p=0,001	0,33 p=0,002	0,63 p=0,001	0,67 p=0,001
Концентрация ET-1 в плазме крови, пкмоль/л	исходн.	0,17 p=0,035	0,17 p=0,029	0,26 p=0,028	0,13 p=0,038	0,15 p=0,046	0,16 p=0,005
	1 мес.	0,22 p=0,026	0,22 p=0,035	0,21 p=0,038	0,21 p=0,041	0,24 p=0,042	0,22 p=0,034
	3 мес	0,32 p=0,002	0,62 p=0,002	0,66 p=0,003	0,31 p=0,005	0,54 p=0,002	0,58 p=0,002

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования были получены данные о повышении плазменных концентраций ET-1 и VEGF у больных псориазом по сравнению с группой контроля, что соответствует данным других ранее проведенных исследований. Кроме того, было продемонстрировано снижение этих показателей по мере проявления клинического эффекта метотрексата. При этом статистически значимое снижение плазменной концентрации

VEGF у пациентов наблюдалось уже после 1 месяца терапии. В дальнейшем, через 3 месяца терапии мы отмечали достоверное снижение значений обоих исследуемых показателей ангиогенеза.

С помощью метода корреляционного анализа были установлены взаимосвязи между исследуемыми лабораторными показателями ангиогенеза и достижением клинического эффекта в отношении кожных проявлений псориаза: корреляционные связи средней и выраженной силы обнаружены между плазменными концентрация-

ми VEGF и ET-1 в ранние сроки лечения и клиническим эффектом через 3-6 месяцев терапии, что демонстрирует важность прогностического значения лабораторных маркеров ангиогенеза в оценке предстоящего эффекта метотрексата, проявляющегося в снижении индексов PASI и BSA и достижения их 50%-ного уменьшения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, плазменные значения лабораторных маркеров ангиогенеза коррелируют с клиническим эффектом метотрексата на кожные проявления псориаза, а значит, изучение этих показателей у больных может позволить предвидеть эффект системной терапии и помочь в выборе наиболее эффективного препарата.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

**Funding.** This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. Особенности терапии больных псориазом с метаболическим синдромом. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(4):68–72. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-4-68-72.
2. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Артамонова О. Г. Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(6):722–726. doi:10.14412/1995-4484-2018-722-726.
3. Коротаева Т. В. Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии. Современная ревматология. 2014;(2):71–75. doi:10.14412/1996-7012-2014-2-71-75.
4. Wang X., Sun X., Qu X. Overexpressed fibulin-3 contributes to the pathogenesis of psoriasis by promoting angiogenesis. Clin Exp Dermatol. 2019;44(4):e64–e72. doi:10.1111/ced.13720.
5. Kaliyadan F. The dermatoscopic auspitz sign. Indian Dermatol. Online J. 2018;9:290–291. doi:10.4103/idoj.IDOJ\_309\_17.
6. Sankar L., Arumugam D., Boj S. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. J Clin Diagn Res. 2017;11(3):EC23–EC27. doi:10.7860/JCDR/2017/23039.9525.
7. Gerkowicz A., Socha M., Pietrzak A., et al. The role of VEGF in psoriasis: an update. Acta Angiologica 2018;24(4):134–140. doi: 10.5603/AA.2018.0019
8. Young H. S., Kamaly Asl I. D. Genetic interaction between placenta growth factor (PGF) and vascular endothelial growth factor A (VEGFA) in psoriasis. Clinical and Experimental Dermatology. 2019. 45(3). doi:10.1111/ced.14102
9. Xu M., Hua Y., Qi Y., Meng G., Yang S. Exogenous hydrogen sulphide supplement accelerates skin wound healing via oxidative stress inhibition and vascular endothelial growth factor enhancement. Exp Dermatol. 2019;28(7):776–785. doi:10.1111/exd.13930
10. Rashed H., El-Bary E. A. Immunohistochemical evaluation of VEGF, survivin, bcl-2 protein and iNOS in the pathogenesis of psoriasis. Egyptian Journal of Pathology. 2012;32(1):91–98. doi: 10.1097/01.xej.0000417556.36570.93.
11. Liew S. C., Das-Gupta E., Chakravarthi S. Differential expression of the angiogenesis growth factors in psoriasis vulgaris. BMC Res Notes. 2012;5:201. doi:10.1186/1756-0500-5-201.
12. Sankar L., Arumugam D., Boj S. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. J Clin Diagn Res. 2017;11(3): EC23–EC27. doi:10.7860/JCDR/2017/23039.9525.
13. Moustou A. E., Alexandrou P., Stratigos A. J. Expression of lymphatic markers and lymphatic growth factors in psoriasis before and after anti-TNF treatment. An Bras Dermatol. 2014; 89(6):891–897. doi:10.1590/abd1806-4841.20143210
14. Nakahara T., Kido-Nakahara M., Ulzii D., Miake S., Fujishima K., Sakai S., Chiba T., Tsuji G., Furue M. Topical application of endothelin receptor antagonist attenuates imiquimod-induced psoriasiform skin inflammation. Sci Rep. 2020 Jun 11;10(1):9510. doi:10.1038/s41598-020-66490-z.
15. Nakahara T., Kido-Nakahara M., Ulzii D., Chiba T., Tsuji G., Furue M. The pruritogenic mediator endothelin-1 shifts the dendritic cell-T-cell response toward Th17/Th1 polarization. Allergy. 2018;73:511–515. doi:10.1111/all.13322.
16. Yan K., Zhang Y., Han L. Safety and efficacy of Methotrexate for Chinese adults with psoriasis with and without psoriatic arthritis. JAMA Dermatol. 2019;155(3):327–334. doi:10.1001/jamadermatol.2018.5194.
17. Drach M., Papageorgiou K., Maul J. T., Djamei V., Yawalkar N., Häusermann P., Anzengruber F., Navarini A. A. Effectiveness of methotrexate in moderate to severe psoriasis patients: real-world registry data from the Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (SDNTT). Arch Dermatol Res. 2019 Dec;311(10):753–760. doi: 10.1007/s00403-019-01945-6.

## REFERENCES

1. Khairutdinov V. R., Samtsov A. V. Features of treatment of patients with psoriasis with metabolic syndrome. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(4):68–72. (In Russ.). doi:10.25208/0042-4609-2018-94-4- 68-72
2. Kubanov A. A., Karamova A. E., Artamonova O. G. New opportunities in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):722-726. (In Russ.). doi:10.14412/1995-4484-2018-722-726.
3. Korotaeva T. Angiogenesis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: cell-mediated and humoral mechanisms, its role in pathogenesis, and searching for promising therapeutic targets. *Mod-ern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):71-75. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2014-2-71-75.
4. Wang X., Sun X., Qu X. Overexpressed fibulin-3 contributes to the pathogenesis of psoriasis by promoting angiogenesis. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(4):e64-e72. doi:10.1111/ ced.13720.
5. Kaliyadan F. The dermatoscopic auspitz sign. *Indian Dermatol. Online J*. 2018;9:290-291. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_309\_17.
6. Sankar L., Arumugam D., Boj S. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):EC23–EC27. doi:10.7860/JCDR/2017/23039.9525.
7. Gerkowicz A., Socha M., Pietrzak A. The role of VEGF in psoriasis: an update. *Acta Angio-logica* 2018;24(4):134-140. doi:10.5603/AA.2018.0019.
8. Young H. S., Kamaly Asl I. D. Genetic interaction between placenta growth factor (PGF) and vascular endothelial growth factor A (VEGFA) in psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019;45(3). doi:10.1111/ced.14102
9. Xu M., Hua Y., Qi Y., Meng G., Yang S. Exogenous hydrogen sulphide supplement accelerates skin wound healing via oxidative stress inhibition and vascular endothelial growth factor enhancement. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):776-785. doi:10.1111/ exd.13930
10. Rashed H., El-Bary E. A. Immunohistochemical evaluation of VEGF, survivin, bcl-2 protein and iNOS in the pathogenesis of psoriasis. *Egyptian Journal of Pathology*. 2012;32(1):91–98. doi: 10.1097/01.xej.0000417556.36570.93.
11. Liew S. C., Das-Gupta E., Chakravarthi S. Differential expression of the angiogenesis growth factors in psoriasis vulgaris. *BMC Res Notes*. 2012; 5: 201. doi:10.1186/1756-0500-5-201.
12. Sankar L., Arumugam D., Boj S. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):EC23–EC27. doi:10.7860/JCDR/2017/23039.9525.
13. Moustou A. E., Alexandrou P., Stratigos A. J. Expression of lymphatic markers and lymphatic growth factors in psoriasis before and after anti-TNF treatment. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(6):891–897. doi:10.1590/abd1806-4841.20143210.
14. Nakahara T., Kido-Nakahara M., Ulzii D., Miake S., Fujishima K., Sakai S., Chiba T., Tsuji G., Furue M. Topical application of endothelin receptor antagonist attenuates imiquimod-induced psoriasiform skin inflammation. *Sci Rep*. 2020 Jun 11;10(1):9510. doi:10.1038/s41598-020-66490-z.
15. Nakahara T., Kido-Nakahara M., Ulzii D., Chiba T., Tsuji G., Furue M. The pruritogenic mediator endothelin-1 shifts the dendritic cell-T-cell response toward Th17/Th1 polarization. *Allergy*. 2018;73:511–515. doi:10.1111/all.13322
16. Yan K., Zhang Y., Han L. Safety and efficacy of Methotrexate for Chinese adults with psoriasis with and without psoriatic arthritis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(3):327–334. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.5194.
17. Drach M., Papageorgiou K., Maul J. T., Djamei V., Yawalkar N., Häusermann P., Anzengruber F., Navarini A.A. Effectiveness of methotrexate in moderate to severe psoriasis patients: real-world registry data from the Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (SDNTT). *Arch Dermatol Res*. 2019 Dec;311(10):753-760. doi:10.1007/s00403-019-01945-6.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АДАПАЛЕНА И БЕНЗОИЛА ПЕРОКСИДА В ТЕРАПИИ ВУЛЬГАРНЫХ АКНЕ

Притуло О. А., Бородавкин Д. В., Маракан М. Я. Н.

Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Притуло Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: 55550256@mail.ru

**For correspondence:** Olga A. Pritulo, MD, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: 55550256@mail.ru

### Information about authors:

**Pritulo O. A.**, <http://orcid.org/0000-0001-6515-1924>

**Borodavkin D. V.**, <http://orcid.org/0000-0003-2312-3364>

**Marakah M. Ya. N.**, <http://orcid.org/0000-0002-5579-4413>

### РЕЗЮМЕ

Угревая болезнь (УБ) — хроническое мультифакторное заболевание, в основе которого лежат фолликулярный гиперкератоз, повышенная продукция кожного сала, гиперколонизация *Propionibacterium acnes* и воспаление, занимающее ведущую роль в патогенезе дерматоза. Несмотря на широкий спектр средств противогревой терапии не всегда удаётся достичь состояния клинического излечения или продолжительной ремиссии. Целью работы было проведение прямого открытого неконтролируемого исследования эффективности, безопасности и переносимости геля Perolite A. В исследовании приняло участие 48 пациентов с УБ легкой и средней степени тяжести. Всем пациентам был назначен гель адапален 0,1% + бензоила пероксид 2,5% (Perolite A) 1 раз в сутки (вечером) в течение 12 недель. Оценка степени тяжести дерматоза проводили с помощью шкалы IGA. Переносимость препарата была установлена путем определения частоты развития нежелательных побочных эффектов. Психоэмоциональный статус был определен путем оценки качества жизни больного по Кардиффскому индексу акне-инвалидизации. К 8 неделе положительная динамика течения дерматоза отмечалась у всех пациентов, причем у 22,9% была констатирована клиническая ремиссия, которая к концу исследования отмечалась уже у 64,6%. У трети пациентов наблюдались нежелательные побочные явления, которые нивелировались использованием средств дерматокосметики. Установлено, что более половины (52,1%) респондентов до начала терапии отмечало, что акне в значительной степени негативно влияет на качество их жизни, после лечения подавляющее число опрошенных (68,7%) ответили, что акне практически не влияет на их повседневную жизнь. Проведенное исследование установило, что Perolite A является высокоэффективным препаратом для лечения акне легкой и средней степени тяжести.

**Ключевые слова:** угревая болезнь, адапален 0,1%, бензоила пероксид 2,5%, терапия акне, индекс IGA, Кардиффский индекс акне-инвалидизации (шкала CADI)

## EFFICIENCY OF FIXED-DOSE COMBINATION OF ADAPALENE-BENZOYL PEROXIDE FOR THE TREATMENT OF ACNE VULGARIS

Pritulo O. A., Borodavkin D. V., Marakah Marwan Yakin Naji

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Acne is a chronic multifactorial disease based on follicular hyperkeratosis, increased sebum production, hypercolonization of *Propionibacterium acnes* and inflammation, which plays a leading role in the pathogenesis of dermatosis. Despite the wide range of anti-acne therapy, it is not always possible to achieve a state of clinical cure or prolonged remission. The aim of the work was to conduct a direct, open, uncontrolled study of the effectiveness, safety and tolerability of Perolite A gel. The study involved 48 patients with mild to moderate UB. All patients were prescribed adapalene 0.1% gel + benzoyl peroxide 2.5% (Perolite A) 1 time a day (in the evening) for 12 weeks. The severity of dermatosis was assessed using the IGA scale. The tolerability of the drug was established by determining the frequency of undesirable side effects. The psychoemotional status was determined by assessing the patient's quality of life on the CADI scale. By the end of week 8, positive dynamics of the course of dermatosis was observed in all patients, with 22.9% having clinical remission, which was already observed in 64.6% at week 12. In one third of patients, undesirable side effects were observed, which were leveled by the use of dermocosmetics. It was found that more than half (52.1%) of respondents before the course of anti-acne therapy noted that acne significantly negatively affects their quality of life, after treatment, the overwhelming number of respondents (68.7%) replied that acne practically does not affect their daily life. The study found that Perolite A is a highly effective drug for the treatment of acne of mild and moderate severity.

**Key words:** acne, adapalene 0,1%, benzoyl peroxide 2,5%, acne therapy, Investigator Global Assessment, CADI scale

Акне – хронический мультифакториальный дерматоз, в патогенезе которого большая роль отводится генетически обусловленной гиперандрогении и генетически детерминированному типу секреции сальных желез, клинически проявляющийся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1].

По данным глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Disease Study), распространенность угревой болезни (УБ) среди всех воспалительных дерматозов составляет 9,4 % для всех возрастных групп, и достигает максимального уровня в 85 % у лиц подросткового возраста [2]. Британская академия дерматологов в 2021 г. представила результаты анализа заболеваемости угревой болезнью в 204 странах мира с 1990 по 2019 годы, где было выявлено что уровень бремени вульгарных угрей продолжает расти практически во всех странах, причем за последние три десятилетия общая заболеваемость акне увеличивалась примерно на 0,55 % ежегодно. В 1990 г. распространенность вульгарных угрей среди женщин была примерно в 1,3 раза выше, чем у мужчин, но разница между полами была уменьшена из-за выраженного увеличения заболеваемости среди лиц мужского пола [3; 4].

Продемонстрировано глубокое влияние акне на функциональный статус, наряду с сильным влиянием на межличностные отношения, социальное функционирование и формирование нозогенных психоземotionalных расстройств, преимущественно депрессивного ряда, (как результат персистенции заболевания на протяжении длительного времени ввиду неадекватной противоугревой терапии), что резко снижает качество жизни больных [5; 6]. Высокая распространенность акне также представляет собой экономическое бремя для системы здравоохранения. Длительное применение антибиотиков создает условия для формирования резистентности к противомикробным препаратам [5].

Традиционная модель патогенеза акне, как стадийного процесса, где первичным поражением является макрокомедон, формирующийся в результате фолликулярной гиперкератинизации, оказалась несостоятельной [7]. Современная концепция патогенеза УБ основывается на ведущей роли субклинического воспаления, которое является первичным в очаге, о чем свидетельствуют результаты последних исследований. Причем концентрация провоспалительных цитокинов высока как в области высыпаний акне, так и в проекции видимо неизменной кожи [8; 9]. На ряду с воспалением ведущими звеньями патогенеза акне являются нарушение процессов кератинизации приводящее к фолликулярному гиперкератозу, андро-

гендетерминированная продукция количественно и качественно измененного себума, нарушение микробиома кожи в пользу гиперколонизации *Propionibacterium acnes* 1 фило типа [10; 11; 12].

Для вульгарных угрей характерен ложный полиморфизм высыпаний, свойственная стадийность в эволюции элементов. Патогномоничными морфологическими элементами кожной сыпи являются открытые и закрытые комедоны, могут встречаться папулы, пустулы, узлы и кисты, высыпания разрешаются с формированием вторичной поствоспалительной пигментацией, рубцовой деформацией [13; 14]. Дерматоз локализуется, как правило, на коже лица, реже в процесс вовлекаются грудь и спина [15].

Унифицированной системы оценки степени тяжести или классификации акне не существует, что является проблемой при проведении клинических исследований и бросает вызов способности сравнивать методы лечения и экстраполировать их результаты. В клинической практике широкое применение приобрела классификация по тяжести клинического процесса, где выделяют УБ легкой, умеренной, тяжелой и очень тяжелой степеней тяжести, что имеет принципиальное значение при выборе терапевтической тактики ведения пациентов [16].

Современные методы лечения акне направлены на сокращение сроков течения заболевания, уменьшение интенсивности воспалительных и невоспалительных элементов и минимизацию образования рубцов. С этой целью для купирования симптомов УБ легкой и средней степеней тяжести может быть назначена наружная терапия включающая: топический антибиотик (клиндамицин), топические ретиноиды, бензоил пероксид, азелаиновую кислоту или комбинации этих средств. Использование комбинированных топических средств, действие которых основано на синергизме компонентов препарата предпочтительнее [17]. Фиксированная комбинация геля на основе адапалена 0,1 % и бензоила пероксид 2,5 % оказывает противовоспалительное, кератолитическое, антикомедогенное и противомикробное действия. Таким образом, оригинальный комбинированный препарат позволяет воздействовать на все звенья патогенеза вульгарных угрей. При тяжелых формах акне может быть назначена системная терапия, включающая назначение системных ретиноидов или системных антибиотиков [18]. Данные принципы противоугревой терапии нашли отражение в актуальных федеральных клинических рекомендациях 2020 года по ведению пациентов с акне.

На сегодняшний день широко обсуждается и пересматривается роль местной терапии УБ ввиду того, что независимо от продолжительности



терапии не всегда удаётся добиться состояния клинического излечения или продолжительной ремиссии.

Цель данной работы – оценить клиническую эффективность, безопасность и переносимость геля Perolite A (адапален 0,1 % + бензоила пероксид 2,5 %) в терапии угревой болезни легкой и средней степеней тяжести.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено прямое открытое неконтролируемое исследование эффективности, безопасности и переносимости геля для наружного применения Perolite A. В исследовании приняло участие 48 пациентов с легкой и средней степенью тяжести акне, среди них 75% женщины (n=36) и 25 % мужчин (n=12), в возрасте от 18 до 28 лет (средний возраст  $20,3 \pm 2,5$  года), длительность заболевания в среднем составляла  $3,04 \pm 2,3$  года. Перед началом исследования все пациенты подписали форму информационного листка, участвующего в исследовании. Всем пациентам был назначен гель Perolite A (фиксированная комбинация адапален 0,1% + бензоила пероксид 2,5 %) 1 раз в сутки (вечером) в течение 12 недель.

Все пациенты использовали специализированные средства дерматокосметики для жирной, проблемной кожи: пенка для умывания Glycolite Max с гликолевой кислотой – 2 раза в день, утром и вечером перед нанесением геля Perolite A и восстанавливающий, увлажняющий крем «Dermolight» с мочевиной кислотой 1 раз в день, вечером, через 20 минут после геля Perolite A.

Тяжесть и распространенность заболевания оценивались, используя оценочную шкалу IGA (Investigator Global Assessment) Глобальной оценки тяжести, где минимальное значение IGA=0 баллов («чистая кожа»), а максимальное значение IGA=4 балла (акне тяжелой степени). Клиническая оценка IGA проводилась до лечения (IGA $\leq$ 2 критерий включения в исследование), на 8 и 12 неделях терапии.

Переносимость препарата была установлена путем определения частоты развития нежелательных побочных эффектов. На каждом визите оценивались ожидаемые признаки и симптомы раздражения кожи (сухость, шелушение, эритема и жжение). Оценка симптомов проводилась на 4, 8 и 12 неделях исследования.

Психоэмоциональный статус был определен путем оценки качества жизни больного по шкале Кардиффского индекса акне-инвалидизации (CADI). Шкала CADI содержит 5 вопросов и оценивается от 0 до 15 баллов, чем выше балл, тем тяжелее влияние акне на качество жизни. Результат от 0 до 5 указывает на слабое влияние УБ на психоэмоциональное состояние пациента, 6-10

баллов оценивается, как значительное влияние, а при показателях от 11 до 15 акне сильно снижает уровень качества жизни пациентов. Анкетирование проводилось всем пациентам до начала и после окончания лечения. При завершении курса противоугревой терапии пациенты проходили опрос об их удовлетворенности результатами лечения.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 лет, беременность и лактация, повышенная чувствительность к действующим веществам или любому из компонентов препарата, сопутствующая системная медикаментозная терапия УБ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 48 пациентов получили лечение в полном объеме, по причине нежелательных эффектов ни один из пациентов не прервал терапию. Клиническая эффективность препарата оценивалась в соответствии с динамикой индекса IGA, который определялся до лечения, на 8 и 12 неделях. Исходно у 37,5 % (n=18) значение IGA соответствовало 1 баллу (закрытые и открытые комедоны, 10-20 папуло-пустулезных элементов, признаки воспаления минимальные), у 62,5 % (n=30) IGA=2 (комедоны, >20 папуло-пустулезных элементов, узлов нет). Динамика показателей IGA оценивалась от исходных значений (% снижения абсолютного показателя) в сравнении между исходными значениями и после активной терапии. Ориентируясь на исходные значения IGA и показатели после проведенного лечения, терапевтическая эффективность оценивалась по критериям, приведенным в таблице 1.

Таблица 1  
Критерии эффективности терапии

Клиническая картина	Уменьшение показателя IGA от исходного на:
Ремиссия	95–100 %
Значительное улучшение	80–94 %.
Улучшение	50–79 %
Незначительное улучшение	30–49 %
Без эффекта	< 30 %
Ухудшение	увеличение IGA

К концу 8 недели исследования у всех 48 пациентов отмечалась положительная динамика течения дерматоза, так 19 человек (39,6 %) достигли состояния клинического улучшения, 16 (33,3 %) значительного улучшения, а у 11 обследованных

(22,9 %) была констатирована клиническая ремиссия. После завершения курса противогревой терапии, у двух третей пациентов (n=31, 64,6 %)

наблюдалась клиническая ремиссия кожного процесса, а у 12 исследуемых отмечалось значительное улучшение течения УБ (рис. 1).

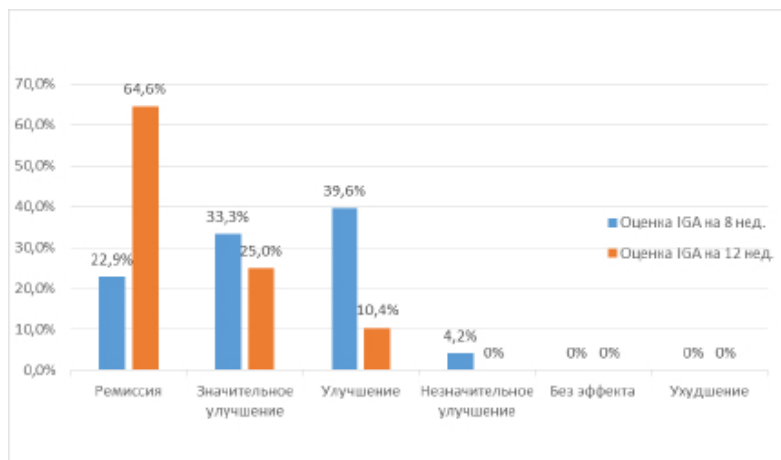


Рис. 1. Данные об эффективности терапии акне по шкале IGA у пациентов на 8 и 12 неделях исследования

При использовании противогревой терапии у трети пациентов наблюдались нежелательные побочные явления, наибольшее количество которых регистрировалось в первый месяц терапии, и после этого непрерывно снижалось, что связано с использованием средств дерматокосметики. Самыми частыми побочными явлениями были сухость и эритема, которые встречались у 37,5% (n=18) и 29,2% (n=14) пациентов соответственно.

Симптомы ирритантного дерматита удалось нивелировать, используя лекарственное средство

в интермиттирующем режиме нанесения (через день) и увеличением кратности применения эмульнтов до стойкого клинического улучшения, которое в среднем наступало через  $7 \pm 2$  дня. Так, к 8 неделе терапии такие симптомы, как эритема, шелушение и жжение сократились в 7 раз, а явления сухости на  $\approx 40\%$  от исходных значений. На завершающем этапе лечения нежелательные побочные явления были минимальны и связаны с низкой приверженностью использования эмульнтов (рис.2).

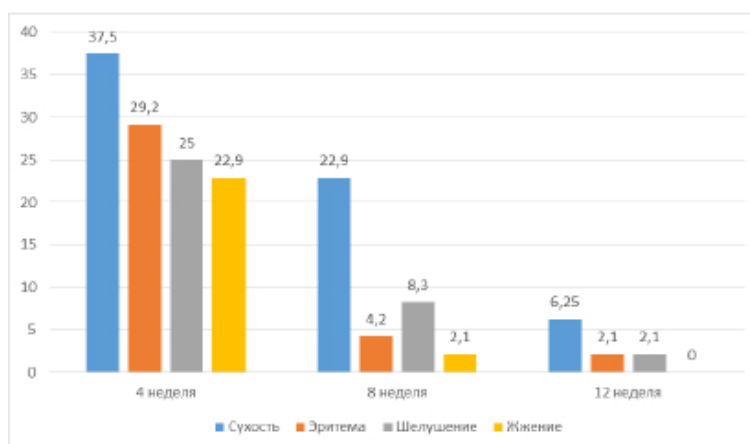


Рис.2. Частота встречаемости побочных эффектов

При исследовании качества жизни с помощью шкалы CADI установлено, что более половины (52,1 %) респондентов отмечают, что акне в значительной степени негативно влияет на качество их жизни, а 4,2% опрошенных оценивают его как сильное. Через 12 недель, после проведенного

лечения подавляющее число опрошенных (68,7%) ответили, что акне практически не влияет на их повседневную жизнь, у 31,3 % (n=15) пациентов CADI оставался на уровне выше среднего, что отражает уровень тревожности, который испытывает эта когорта пациентов страдающих УБ (рис.3).

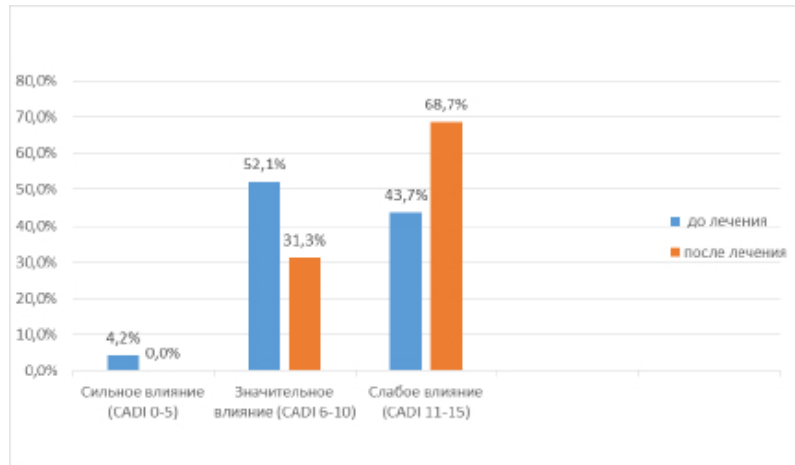


Рис.3. Влияние УБ на качество жизни

В целом, в ходе проведенного исследования отмечалась высокая степень приверженности к назначенной схеме лечения и комплаентность пациентов. Соблюдение противоугревой терапии в полном объеме отмечалось у 83,3% участников. Опрос, который после завершения курса противоугревой терапии проходили пациенты показал, что 81,3% (n=39) респондентов удовлетворены результатами лечения.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск рациональных и эффективных методов терапии акне остается актуальной задачей. Частота рецидивов УБ колеблется от 14,6 до 52,0 %, в зависимости от тактики лечения [19]. Последние исследования свидетельствуют о преимуществах топических комбинированных препаратов, в актуальных клинических рекомендациях приоритет отдается фиксированной комбинации адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% [17].

Применение нескольких топических средств, воздействующих на различные звенья патогенеза развития акне, может быть несколько более эффективным и целесообразным, поэтому в большинстве случаев показана комбинированная терапия, в частности применение геля Perolite А, действие которого основано на синергизме компонентов препарата [16]. Адапален обладает противовоспалительным, комедонолитическим и кератолитическим действиями. Бензоил пероксид оказывает противомикробное, кератолитическое и себостатическое действия. Использование данной комбинации позволяет воздействовать на все звенья патогенеза акне [20].

Пациентам с акне, вне зависимости от степени тяжести заболевания и методов терапии, рекомендовано использование специализированных дерматокосметических средств для ухода за кожей, которые способствуют лучшей переносимости топической и системной терапии, снижают сте-

пень выраженности прогнозируемых дерматологических побочных эффектов ретиноидов, а также являются одними из ключевых факторов, улучшающими приверженность пациентов к терапии акне [21].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования все пациенты, получившие противоугревую терапию, достигли клинического улучшения. У трети пациентов наблюдались нежелательные побочные явления, которые купировались к концу 4 недели. Установлено, что акне даже легкой степени тяжести может повлиять на качество жизни пациентов и вызвать психосоциальные проблемы, поэтому противоугревая терапия должна быть начата своевременно. Проведенное исследование установило, что Perolite А является высокоэффективным препаратом для лечения акне легкой и средней степени тяжести.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

**Funding.** This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Holland D. B., Jeremy A. H. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. 2005;24:79-83 doi: 10.1016/j.sder.200503004
- Vos T., Flaxman A. D., Naghavi M. Years lived with disability for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet.

- 2012;380(9859):2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
3. Chen H., Zhang T. C., Yin. X. L., Man J. Y., Yang X. R., Lu M. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *British Journal of Dermatology*. 2022;186(4):673-683. doi: 10.1111/bjd.20882
  4. Naldi L. Going global with assessing the acne burden: is the evidence worth the effort? *Br J Dermatol*. 2022;186(4):605. doi: 10.1111/bjd.20983.
  5. Layton A. M., Thiboutot D., Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? *Br J Dermatol*. 2021;184(2):219-225. doi: 10.1111/bjd.19477.
  6. Aarviiskaia E., Layton A. M., Estebarez J. L. L., Ochsendorf F., Micali G. The Synergy between Pharmacological Regimens and Dermocosmetics and Its Impact on Adherence in Acne Treatment. *Dermatol Res Pract*. 2022;2022:1-10. doi: 10.1155/2022/3644720.
  7. Львов А. Н., Корнят М. С., Игошина А. В., Назаренко А. Р. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(2):115-128. doi: 10.17116/klinderma201918021115
  8. Del Rosso J. Q., Kircik L. H. The sequence of inflammation, relevant biomarkers, and the pathogenesis of acne vulgaris: what does recent research show and what does it mean to the clinician? *J Drugs Dermatol*. 2013;12(8):109-115.
  9. Tanghetti E. A. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(9):27-3.
  10. Круглова Л. С., Грязева Н. В., Назаренко А. Р. Фиксированная комбинация адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% в терапии среднетяжелых и тяжелых акне. *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология»*. 2019;2(26):79-84. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-79-84.
  11. Harald P. M., Gollnick H. *Textbook of Clinical Pediatrics*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
  12. Zaenglein A. L., Pathy A. L., Schlosser B. J. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:945-973.
  13. Монахов С. А. Радикальная терапия акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(1):39-48.
  14. Tan J., Humphrey S., Vender R. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol*. 2014;171: 1508–1516.
  15. Gollnick H. P., Bettoli V., Lambert J. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(9):1480-1490.
  16. Акне и розацеа: Клинические проявления, диагностика и лечение. Под ред Л. С. Кругловой. М: ГЭОТАР-Медиа; 2021. doi: 10.33029/9704-6063-4-acn-2021-1-208.
  17. Самцов А. В., Аравийская Е. Р. Акне и розацеа. М.: ООО «ФАРМТЕК»; 2021.
  18. Аравийская Е. Р., Мурашкин Н. Н., Намазова-Баранова Л. С., Иванов Р. А. Современные представления о патогенезе, особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике вульгарных акне у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(6):408-419. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2141.
  19. Poulin Y., Sanchez N. P., Bucko A., Fowler J., Jarratt M., Kempers S., Kerrouche N., Dhuin J. C., Kunyetz R. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1376-82. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10344.x.
  20. Habeshian K. A., Cohen B. A. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pediatrics*. 2020;145(2):225-230. doi: 10.1542/peds.2019-2056L.
  21. Круглова Л. С., Грязева Н. В., Назаренко А. Р. Фиксированная комбинация адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5 % в терапии среднетяжелых и тяжелых акне. *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология»*. 2019;2(26):79–84. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-79-84

## REFERENCES

1. Holland D. B., Jeremy A. H. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. 2005;24:79-83 doi: 10.1016/jsder.200503004.
2. Vos T., Flaxman A. D., Naghavi M. Years lived with disability for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
3. Chen H., Zhang T. C., Yin. X. L., Man J. Y., Yang X. R., Lu M. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *British Journal of Dermatology*. 2022;186(4):673-683. doi:10.1111/bjd.20882.
4. Naldi L. Going global with assessing the acne burden: is the evidence worth the effort? *Br J Dermatol*. 2022;186(4):605. doi:10.1111/bjd.20983.

5. Layton A. M., Thiboutot D., Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? *Br J Dermatol.* 2021;184(2):219-225. doi: 10.1111/bjd.19477.
6. Araviiskaia E., Layton A. M., Estebarez J. L. L., Ochsendorf F., Micali G. The Synergy between Pharmacological Regimens and Dermocosmetics and Its Impact on Adherence in Acne Treatment. *Dermatol Res Pract.* 2022;2022:1-10. doi: 10.1155/2022/3644720.
7. Lvov A. N., Kornyat M. S., Igoshina A. V., Nazarenko A. R. Perspectives in acne therapy: an analytical review. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2019;18(2):115-128 (In Russ.). doi:10.17116/klinderma201918021115
8. Del Rosso J. Q., Kircik L. H. The sequence of inflammation, relevant biomarkers, and the pathogenesis of acne vulgaris: what does recent research show and what does it mean to the clinician? *J Drugs Dermatol.* 2013;12(8):109-115.
9. Tanghetti E. A. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(9):27-3.
10. Kruglova L. S., Gryazeva N. V., Nazarenko A. R. Fixed combination of adapalene 0.1 % and benzoyl peroxide 2.5 % in therapy of moderate and severe acne. *Medical alphabet.* 2019;2(26):79-84. doi:10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-79-84.
11. Harald P. M., Gollnick H. *Textbook of Clinical Pediatrics.* Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
12. Zaenglein A. L., Pathy A. L., Schlosser B. J. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:945-973.
13. Monakhov S. A. Radical therapy of acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2012;10(1):39-48. (In Russ.).
14. Tan J., Humphrey S., Vender R. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol.* 2014;171: 1508-1516.
15. Gollnick H. P., Bettoli V., Lambert J. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(9):1480-1490.
16. Kruglova L. S., eds. *Acne and rosacea: Clinical manifestations, diagnosis and treatment.* Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.). doi: 10.33029/9704-6063-4-ACN-2021-1-208.
17. Samtsov A. V., Arabian E. R. *Acne and rosacea.* M.: FARMTEK LLC; 2021. (In Russ.).
18. Araviiskaia E. R., Murashkin N. N., Namazova-Baranova L. S., Ivanov R. A. Modern outlooks on pathogenesis, clinical picture, diagnosis and management of acne vulgaris in children and adolescents. *Current Pediatrics.* 2020;19(6):408-419. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v19i6.2141.
19. Poulin Y., Sanchez N. P., Bucko A., Fowler J., Jarratt M., Kempers S., Kerrouche N., Dhuin J. C., Kunynetz R. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1376-82. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10344.x.
20. Habeshian K. A., Cohen B. A. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pediatrics.* 2020;145(2):225-230. doi: 10.1542/peds.2019-2056L.
21. Kruglova L. S., Gryazeva N. V. Fixed combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2,5 % in the treatment of moderate and severe acne. *Medical alphabet.* 2019;2(26):79-84. (In Russ.). doi:10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-79-84.

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АПОПЛЕКСИИ ЯИЧНИКА

Сулима А. Н.<sup>1,2</sup>, Беглицэ Д. А.<sup>1,2</sup>, Волченко И. Г.<sup>2</sup>, Матяш О. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом № 1» (ГБУЗ РК «Симферопольский РКД №1»), 295006, ул. Воровского, 8, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Сулима Анна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: gsulima@yandex.ru

**For correspondence:** Anna N. Sulima, MD, Doctor of medical Sciences, Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology № 1, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: gsulima@yandex.ru

### Information about authors:

Sulima A. N., <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Beglitse D. A., <http://orcid.org/0000-0003-1278-0393>

Volchenko I. G., <https://orcid.org/0000-0003-4214-0610>

Matyash O. V., <https://orcid.org/0000-0002-5754-9104>

### РЕЗЮМЕ

Проблема своевременного оказания помощи при апоплексиях яичника в гинекологической практике имеет большое значение и не теряет своей актуальности. Диагностика этих состояний остается сложной задачей, несмотря на широкое применение в медицинской практике новых технологий. Проведено проспективное клиническое исследование 60 пациенток с диагнозом апоплексия яичника. В первую группу вошли 30 пациенток, с болевой формой АЯ. Во вторую группу были включены 30 пациенток с анемической (геморрагической) формой апоплексии яичника. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что установленные клинические аспекты апоплексии яичника имеют важное диагностическое значение. Полученные результаты позволяют практическому врачу успешно их использовать при проведении диагностических и прогностических мероприятий у пациенток, входящих в группу высокого риска по развитию данного заболевания.

**Ключевые слова:** апоплексия яичка, разрыв яичника, клиника, диагностика, прогноз

### CLINICAL ASPECTS OF OVARIAN APOPLEXY

Sulima A. N.<sup>1,2</sup>, Beglice D. A.<sup>1,2</sup>, Volchenko I. G.<sup>2</sup>, Matyash O. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute «Medical academy named after S. I. Georgievsky», Vernadsky CFU, 295051, Lenin boulevard 5/7, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Simferopol Clinical Maternity Hospital № 1, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The problem of timely care for ovarian apoplexy (OA) in gynecological practice is very important and does not lose its relevance. The diagnosis of these conditions remains a difficult task, despite the widespread use of new technologies in medical practice. A prospective clinical study of 60 patients diagnosed with ovarian apoplexy was carried out. The first group included 30 patients with pain form of OA. The second group included 30 patients with anemic (hemorrhagic) form of OA. The results of the conducted studies indicate that the established clinical aspects of ovarian apoplexy have the great diagnostic value. The obtained data will allow the practical physician to successfully use them when carrying out diagnostic and prognostic measures in patients who are at high risk for the development of this disease.

**Key words:** testicular apoplexy, ovarian rupture, clinic, diagnosis, prognosis

Проблема своевременного оказания помощи при внутрибрюшных кровотечениях в гинекологической практике имеет большое значение и не теряет своей актуальности. Диагностика этих состояний остается сложной задачей, несмотря на широкое применение в медицинской практике новых технологий. Данная патология требует экстренного хирургического лечения порой с привлечением не только врачей акушеров-гинекологов, но и врачей других специальностей [1-3].

Апоплексия или разрыв яичника (АЯ) представляет собой внезапно возникшее нарушение

целостности ткани яичника и является одним из наиболее часто встречающихся ургентных состояний в практике врача акушера-гинеколога, требующая незамедлительного оперативного лечения [4]. Наиболее часто АЯ возникает у пациенток фертильного возраста, что имеет важное не только медицинское, но и социальное значение [5]. Продолжается поиск хирургических методов лечения, позволяющих максимально сохранить во время операции ткань пораженного яичника и овариальный резерв, предотвратить развитие послеоперационного спаечного процесса брюшной

полости и органов малого таза с целью дальнейшего сохранения и успешной реализации репродуктивной функции у этих пациенток [6; 7]. Немаловажную роль для молодой пациентки имеет и косметический результат оперативного вмешательства в аспекте качества жизни.

Внедрение в клиническую практику малоинвазивных эндоскопических методов лечения существенно повлияло на современные диагностические и лечебные подходы при различных гинекологических заболеваниях, особенно сопровождающихся внутрибрюшными кровотечениями, и АЯ не является тому исключением [4; 7].

Наибольшую опасность при АЯ представляет массивное внутрибрюшное кровотечение, которое может привести к развитию геморрагического шока и других тяжелых осложнений [8]. Применение лапароскопического доступа в таких ситуациях может быть связано со значительными техническими трудностями, занимать много времени, в связи с чем в данном случае целесообразно будет проведение лапаротомии [6; 9].

На основании вышеизложенного решено остановиться на изучении клинических аспектов АЯ, что и определило цель данного научного исследования.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное клиническое исследование 60 пациенток с диагнозом апоплексия яичника, которые проходили лечение в гинекологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом № 1» с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н [10].

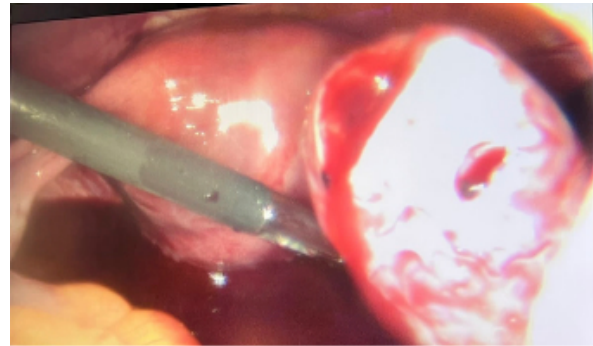
Пациенты были разделены на две клинические группы. В первую группу вошли 30 пациенток, с болевой формой АЯ (код по МКБ-10 – N94). Во вторую группу были включены 30 пациенток с анемической (геморрагической) формой АЯ (код по МКБ-10 – N83.2) [11].

Все пациентки были ознакомлены с этапами исследования и дали информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ данных проводился с применением программы Statistica 8.0 согласно общим рекомендациям для медико-биологических наблюдений.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов в обеих группах составил  $26,2 \pm 0,4$  года (от 22 до 37 лет). Время от начала возникновения заболевания до поступления в стационар зависело от проявления выраженности болевого синдрома. 25 (83,3 %) пациенток из второй группы с умеренным и значительным внутрибрюшным кровотечением были госпитализированы в 1-е сутки от начала заболевания, из них 9 (36,0 %) - в первые 2 часа (Рис. 1). Эти женщины самостоятельно не принимали никакие медикаменты и за медицинской помощью по месту жительства к врачу акушеру-гинекологу не обращались. В то же время, все пациенты первой группы и часть 4 (13,3 %) пациентов второй группы с незначительным количеством свободной жидкости в малом тазу (по данным ультразвукового исследования) поступали в стационар на 2 – 7-е сутки от начала заболевания.



**Рис. 1. Лапароскопическая картина геморрагической формы апоплексии яичника у пациентки К. из второй группы с умеренным внутрибрюшным кровотечением**

Основными провоцирующими факторами в возникновении АЯ стали внезапно возникшая сильная стрессовая ситуация или длительный эмоциональный стресс, связанные с тяжелыми материально-бытовыми условиями и вынужденной работой сверхнормы (1-я группа - 50,0%, 2-я - 53,3 %).

Большинство пациенток обеих групп 22 (36,7 %) применяли барьерные методы контрацепции и/или прерванный половой акт. Внутриматочные спирали использовали 8 (13,3 %) пациенток и не предохранялись 24 (40,0 %). Гормональные контрацептивы использовали 12 (20,0 %) женщин, причем половина из них прекратили прием препаратов за 1 - 2 цикла до возникновения АЯ или были отмечены нарушения в их приеме.

При анализе гинекологического анамнеза установлено, что фоновые заболевания шейки матки ранее перенесли 20 (33,3 %) пациенток; хронические воспалительные процессы репро-

дуктивной системы - 46,7 % с преобладанием в микрофлоре хламидий и уреаплазм.

В анамнезе у 34 (56,7 %) пациенток из обеих групп имелось указание на наличие ранее перенесенных различных форм АЯ. Из них, у 20,6 % (7 из 34) пациенток были госпитализированы в стационар с болевой формой АЯ и получали консервативную терапию с положительным эффектом. 79,4 % (27 из 34) были прооперированы в ургентном порядке. 85,2 % (23 из 27) женщинам была проведена лапароскопия по поводу данной патологии и у 14,8 % (4 из 27) - лапаротомия.

При поступлении в гинекологическое отделение все пациентки предъявляли различные

жалобы. Кроме болей с иррадиацией в прямую кишку пациентки исследуемых групп предъявляли жалобы на: слабость и головокружение, (1-я группа - 86,7 % и 2-я - 80,0%); сухость во рту (1-я группа - 40,0%, 2-я - 26,7%), потерю сознания (1-я группа - 67,0% и 2-я - 16,7 %), кровянистые выделения после задержки менструации (1-я группа - 6,7 % и 2-я - 33,3 %) и межменструальные кровянистые выделения (1-я группа - 3,3% и 2-я - 13,3 %). Несоответствие числа жалоб общему количеству пациентов, входящих в исследование, свидетельствует о наличии у одной пациентки несколько жалоб одновременно.

Таблица 1

**Градация пациенток с апоплексией яичника по основным жалобам при поступлении в гинекологический стационар**

Основные жалобы	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
Боль с иррадиацией в прямую кишку	24 (80,0%)	26 (86,7%)
Слабость и головокружение	26 (86,7%)	24 (80,0%)
Сухость во рту	12 (40,0%)*	8 (26,7%)
Потеря сознания	20 (67,0%)*	5 (16,7%)
Кровянистые выделения после задержки менструации	2 (6,7%)	10 (33,3%)*
Межменструальные кровянистые выделения	1 (3,3%)	4 (13,3%)*

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$

При изучении анамнеза у пациенток обеих групп отмечено, что разрыв яичника происходил в различные фазы овариально-менструального цикла. Исходя из полученных данных, установлено, что АЯ чаще возникала в лютеиновую фазу цикла (1 группа - 36,7 % и 2 - 43,3 %) и задержкой менструации (1 группа - 40,0 % и 2 - 43,3 %). Возникновение заболевания в фолликулярную фазу отмечено в более редких случаях (20,0 % в первой группе и 23,3 % во второй группе). Вероятными причинами, приводящими к возникновению АЯ,

явились половой акт и физическое перенапряжение (тяжелый характер работы, внезапный подъем тяжестей и физические упражнения). Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с болевой формой апоплексии, в 46,7 % случаев заболевание возникло в состоянии покоя. В сравнительном аспекте нами установлено, что у пациенток с геморрагической формой АЯ причинами чаще были предшествующий половой контакт и физическое перенапряжение по сравнению с первой группой (Табл. 2).

Таблица 2

**Анализ причин, провоцирующих возникновение апоплексии яичника, (n, %)**

Провоцирующая причина	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
Физическое перенапряжение	7 (23,3%)	12 (40,0%)*
Половой контакт	9 (30,0%)	15 (50,0%)*
Состояние покоя	14 (46,7%)*	3 (10,0%)

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что установленные клинические аспекты апоплексии яичника имеют важное диа-

гностическое значение. Полученные результаты позволят практическому врачу успешно их использовать при проведении диагностических и прогностических мероприятий у пациенток, входящих в группу высокого риска по развитию данного заболевания.



**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

**Funding.** This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В. И., Буянов С. Н., Щукина Н. А., Попов А. А. Оперативная гинекология. – М.: МЕД-пресс-информ; 2017.
2. Гинекология : национальное руководство. Под ред. Савельевой Г. М., Сухих Г. Т., Серова В. Н., Радзинского В. Е., Манухина И. Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
3. Гинекология: учебник. Под ред. Радзинского В. Е., Фукса А. М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
4. Soo S. D., Han S. E., Yun K. Y., Lee N. K., Kim K. H., Yoon M. S. Ruptured Hemorrhagic Corpus Luteum Cyst in an Undescended Ovary: A Rare Cause of Acute Abdomen. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2016;29(1):e21-4.
5. Жаркин Н. А., Ткаченко Л. В., Кравченко Т. Г., Гриценко И. В. Апоплексия яичника и ее влияние на репродуктивное здоровье. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;1(53):10–14.
6. Kim M. J., Kim, H. M., Seong W. J. The predicting factors for indication of surgery in patients with hemoperitoneum caused by corpus luteum cyst rupture. *Sci Rep*. 2021;11:17766. doi: 10.1038/s41598-021-97214-6.
7. Lee M. S., Moon M. H., Woo H., Sung C. K., Jeon H. W., Lee T. S. Ruptured Corpus Luteal Cyst: Prediction of Clinical Outcomes with CT. *Korean J Radiol*. 2017;18(4):607-614. doi: 10.3348/kjr.2017.18.4.607.
8. Mohamed M., Al-Ramahi G., McCann M. Postcoital hemoperitoneum caused by ruptured corpus luteal cyst: a hidden etiology. *J Surg Case Rep*. 2015;10. doi: 10.1093/jscr/rjv120.
9. Kim J. H., Lee S. M., Lee J. H., Jo Y. R., Moon M. H. Successful Conservative Management of Ruptured Ovarian Cysts with Hemoperitoneum in Healthy Women. *PLOS ONE*. 2014;9(3):e91171. doi: 10.1371/journal.pone.0091171
10. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446/?ysclid=19pb2u042z631978038>. Ссылка активна на 05. 11. 2022
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Доступно по: <https://base.garant.ru/74840123/?ysclid=19pb1kl1cp832708964>. Ссылка активна на 05.12.2022.

#### REFERENCES

1. Krasnopolsky V. I., Buyanov S. N., Shchukina N. A., Popov A. A. Operative gynecology. M.: MED-press-inform; 2017. (In Russ.).
2. Gynecology : national guidelines. Ed. Savelyeva G. M., Sukhoi G. T., Serova V. N., Radzinsky V. E., Manukhina I. B. M.: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).
3. Gynecology: textbook. Ed. Radzinsky V. E., Fuchs A.M. M.: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).
4. Soo S. D., Han S. E., Yun K. Y., Lee N. K., Kim K. H., Yoon M. S. Ruptured Hemorrhagic Corpus Luteum Cyst in an Undescended Ovary: A Rare Cause of Acute Abdomen. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2016;29(1):e21-4.
5. Zharkin N. A., Tkachenko L. V., Kravchenko T. G., Gritsenko I. V. Ovarian apoplexy and its effect on reproductive health. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2015;1(53):10–14. (In Russ.).
6. Kim M. J., Kim, H. M., Seong W. J. The predicting factors for indication of surgery in patients with hemoperitoneum caused by corpus luteum cyst rupture. *Sci Rep*. 2021;11:17766. doi:10.1038/s41598-021-97214-6.
7. Lee M. S., Moon M. H., Woo H., Sung C. K., Jeon H. W., Lee T. S. Ruptured Corpus Luteal Cyst: Prediction of Clinical Outcomes with CT. *Korean J Radiol*. 2017;18(4):607-614. doi: 10.3348/kjr.2017.18.4.607.
8. Mohamed M., Al-Ramahi G., McCann M. Postcoital hemoperitoneum caused by ruptured corpus luteal cyst: a hidden etiology. *J Surg Case Rep*. 2015;10. doi: 10.1093/jscr/rjv120.
9. Kim J. H., Lee S. M., Lee J. H., Jo Y. R., Moon M. H. Successful Conservative Management of Ruptured Ovarian Cysts with Hemoperitoneum in Healthy Women. *PLOS ONE*. 2014;9(3):e91171. doi:10.1371/journal.pone.0091171.
10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 200n dated 01.04.2016 «On approval of the rules of good clinical practice». Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446/?ysclid=19pb2u042z631978038>. Accessed October 25, 2022. (In Russ.).
11. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1130n dated 10/20/2020 «On approval of the Procedure for providing medical care in the profile «obstetrics and gynecology». Available at: <https://base.garant.ru/74840123/?ysclid=19pb1kl1cp832708964>. Accessed October 25, 2022. (In Russ.).

## ДОРОГА ЖИЗНИ АКАДЕМИКА СОЛДАТОВА

Владимирова Т. Ю.<sup>1</sup>, Барышевская Л. А.<sup>1</sup>, Завалий М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра оториноларингологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 443099 ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия

<sup>2</sup>Кафедра оториноларингологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Владимирова Татьяна Юльевна, д.м.н., заведующая кафедрой оториноларингологии имени академика РАН И. Б. Солдатова, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: t.yu.vladimirova@samsmu.ru

**For correspondence:** Tatiana Yu. Vladimirova, MD, Head of the Department of Otolaryngology named after Academician of the Russian Academy of Sciences I. B. Soldatov, Samara State Medical University, e-mail: t.yu.vladimirova@samsmu.ru

### Information about authors:

Vladimirova T. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-1854-1174>

Baryshevskaya L. A., <https://orcid.org/0000-0002-6536-8784>

Zavaliy M. A., <https://orcid.org/0000-0002-3833-7800>

### РЕЗЮМЕ

В статье представлена биография выдающегося оториноларинголога академика РАН И. Б. Солдатова о том, как формировалась личность ученого, педагога и клинициста. Описаны основные моменты жизни академика, повлиявшие на становление его характера, перечисляются его достижения, успехи, награды. Статья посвящена 100-летию со дня рождения академика Солдатова Игоря Борисовича.

**Ключевые слова:** Солдатов И. Б., академик, оториноларингология, научная деятельность, преподавательская деятельность

## THE ROAD OF LIFE OF ACADEMICIAN SOLDATOV

Vladimirova T. Yu.<sup>1</sup>, Baryshevskaya L. A.<sup>1</sup>, Zavaliy M. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup>Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The article describes the biography of the famous otorhinolaryngologist, academician of the Russian Academy of Sciences I. B. Soldatov, about how the personality of the scientist, teacher, clinician was formed. The main moments of his life that influenced on the personality formation are described. An article dedicated to the centenary of the birth of Academician Igor Borisovich Soldatov.

**Key words:** Soldatov I. B., academician, otorhinolaryngology, scientific activity, teaching activity



Рис. 1. Академик Солдатов И. Б.  
20.03.1923–25.03.1998

20 марта исполняется 100 лет со дня рождения академика РАН, Героя Социалистического Труда Игоря Борисовича Солдатова. Это событие значимо не только для всех оториноларингологов России, но и для врачей всего постсоветского пространства (рис. 1).

Оториноларингологи Крыма с особым чувством относятся к личности академика Солдатова И.Б., ведь он родился в Симферополе во врачебной семье и провел здесь раннее детство. Затем семья переехала в Ленинград, где после окончания средней школы Игорь Борисович поступил в Военно-морскую медицинскую академию (ВММА), которая была открыта в Ленинграде 10 июня 1940 года, как раз в год окончания Солдатовым И. Б. средней школы. Учился Игорь Борисович хорошо, но особенно интересны ему были русский язык и литература, особое место в его жизни занимала музыка. Он получил музыкальное образование в училище при Ленинградской

2023, том 26, № 1

консерватории по классу вокала. Эту увлечённость он пронёс через всю свою жизнь [1].

Организация ВММА была острой потребностью того времени. В «Положении о Военно-Морской медицинской академии говорилось: «ВММА является высшим медицинским учебным заведением и имеет целью готовить кадры специалистов-врачей ВМФ, способных овладеть передовой наукой и техникой, вооружённых знаниями, готовых защищать советскую Родину. ВММА должна являться объединяющим и руководящим центром медицинской мысли на флоте». После опубликования информации о наборе на 1-й курс ВММА, было принято до 40 тысяч заявлений со всех концов страны. В ответ рассылались вызовы, дающие право бесплатного проезда к месту сдачи экзаменов в Ленинград. В мае, после работы мандатной комиссии и по результатам медицинской комиссии, к экзаменам были допущены 8 тысяч человек, ориентировочно, на 400 мест, т.е. 20 кандидатов на одно место. С 1 по 28 июня абитуриенты сдавали экзамены по 13 предметам (письменные: диктант, сочинение, арифметика, алгебра, геометрия, тригонометрия; устные: математика, русский язык, литература, краткий курс истории ВКП(б), конституция, физика, химия органическая и неорганическая). Экзамены проводились каждый день и их принимали приглашённые преподаватели Ленинградских школ. Проходной балл был не ниже 4,5 [2]. Знания, характер, воля помогли Игорю Борисовичу успешно пройти испытания и стать курсантом ВММА. Учеба, строевая подготовка в мирной обстановке закончились через год. Началась Великая Отечественная война. Из курсантов Военно-морской медицинской академии была сформирована отдельная морская бригада в составе истребительного батальона Ленинградского фронта. Игорь Борисович в его 18 лет командует

пулеметным взводом, бригада защищает ближние подступы к Ленинграду. В начале сентября 1941 года, после успешно выполненной боевой задачи по охране тыла фронтового района, курсанты 1-го и 2-го курсов возвращаются в Ленинград. Вновь начавшаяся учёба сочеталась с несением службы по противовоздушной обороне города, патрулированием улиц блокадного Ленинграда, вахтами и работой на оборонных объектах. Всё это сказывалось на учебном процессе и в конце ноября в морозную ночь по льду Ладожского озера, по знаменитой Дороге Жизни, курсанты и большая часть профессорско-преподавательского состава пешим походом вырвались из кольца блокады. Последние километры они шли по колено в воде, которая выступала на лед из пробоин от рвавшихся вокруг снарядов... [1; 3; 4].

После короткого восстановительного отпуска курсанты вновь возвращаются в учебные аудитории академии, которая возобновила свою работу в городе Кирове. Но в августе 1942 года, когда на юге страны установилось крайне сложное положение, занятия были прерваны. Игорь Борисович в числе других курсантов был направлен на нижнюю Волгу. Здесь он воевал в действующей военной Каспийской флотилии на канонерской лодке «Альтфатер» в должности фельдшера. Через два года Солдатов И. Б. вернулся в Ленинград, в академию, для дальнейшего обучения. Учеба в ВММА позволила получить достойное высшее образование. Учителями курсантов были известные врачи-учёные: Александр Леонидович Мясников, хирург Иустин Ивлианович Джанелидзе, невролог Александр Викторович Триумфов, патологоанатом Борис Алексеевич Долго-Сабуров [1; 3]. В 1945 году по приказу народного комиссара Военно-морского флота И.Б. Солдатов был принят в адъюнктуру, как один из пяти лучших выпускников (рис. 2).

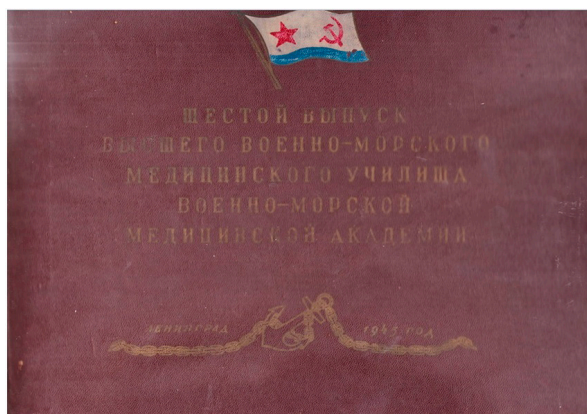


Рис. 2. Выпуск Военно-морской медицинской академии 1945 г., на фото справа выпускник Солдатов И. Б.

Блестящее окончание академии позволило ему поступить на кафедру оториноларингологии в Военно-медицинскую академию, возглавляемую академиком АМН СССР Владимиром Игнатьевичем Воячком. Началось погружение в науку. Первым важным научным результатом становится кандидатская диссертация на тему «К морфологии гортанных нервов» [5], которая была защищена в 1948 году в возрасте 25 лет. Дальнейшая напряженная работа позволила спустя 10 лет в 1957 году защитить докторскую диссертацию по фундаментальному направлению «Нервный аппарат лимфаденоидного глоточного кольца в норме и патологии» [6]. Именно в стенах Военно-медицинской академии, в постоянном общении с учителями формировался профессионал, учёный, педагог, клиницист. Игорь Борисович всегда был благодарен своим учителям, уважительно и почтительно отзывался о них. Особенно он выделял известного оториноларинголога Романа Андреевича Засосова и ЛОР-онколога Николая Алексеевича Карпова.

В 1961 году на кафедре оториноларингологии Куйбышевского медицинского института имени Д. И. Ульянова появилась вакансия заведующего кафедрой. Борис Николаевич Луков, возглавлявший кафедру с 1943 года, к этому времени был тяжело болен и вынужден был оставить свою профессиональную деятельность. Коллектив, возглавляемый Борисом Николаевичем, был дружным, сплочённым, хорошо подготовленным в лечебном деле и имел свои традиции. В то же время научная работа велась не очень активно. Борис Николаевич вместе с руководством института начали искать кандидатуру на эту должность. Претендентов было немало, но требования были выдвинуты достаточно жесткие, и не все им соответствовали. После длительных обдумываний и обсуждений ректорат приглашает И. Б. Солдатова возглавить кафедру. Решение оставить Ленинград и переехать в другой город даётся сложно. С городом на Неве его связывало многое: здесь прошла юность и школьные годы, оставались друзья, близкие люди, любимые театры, музеи, парки [7].

Сотрудники кафедры оториноларингологии Куйбышевского медицинского института имени Д. И. Ульянова настороженно встретили красивого молодого профессора, морского офицера. Довольно скоро жизнь предоставила возможность узнать нового заведующего кафедрой как высококвалифицированного врача-клинициста, у которого было чему учиться (рис. 3).

Будучи выпускником Ленинградской оториноларингологической школы, Игорь Борисович Солдатов не только внедрил её опыт в Куйбышевскую оториноларингологию, но и смог реализовать накопленный опыт на качественно новом уровне,

что стало основой для формирования научной школы академика Солдатова. Важным направлением оториноларингологии в Куйбышеве (Самаре) стало хирургическое лечение при доброкачественных и злокачественных новообразованиях ЛОР-органов. По инициативе Солдатова И. Б. и при его активном участии в областном онкологическом диспансере было создано отделение опухолей головы и шеи, которое продолжает успешно работать и развиваться в настоящее время. Игорем Борисовичем были заложены междисциплинарные подходы в оториноларингологии.



Рис. 3. 1962 г. Солдатов И. Б. (по центру во втором ряду) с коллективом кафедры

Под руководством И. Б. Солдатова впервые в клинике Куйбышевского медицинского института начали проводить операции при вестибулярных нарушениях и слухоулучшающие операции. Игорь Борисович не только сам оперировал пациентов с этой сложной патологией, но и обучил врачей клиники и других стационарных оториноларингологических отделений. Операции были столь успешны и эффективны, что в Куйбышев стали приезжать пациенты со всех регионов. Это послужило важным поводом для создания Межобластного центра по слуховосстанавливающим операциям (рис. 4).

Под руководством Игоря Борисовича Солдатова были сформированы сурдологическая и фониатрическая служба региона, создана и внедрена в практику наиболее рациональная для шестидесятых годов двадцатого века система лечения острого ларинготрахеита у детей. В результате, смертность от этого опасного заболевания снизилась в пятнадцать раз [8].

Энтузиазм, неиссякаемая энергия, знания, умение мотивировать коллектив являлись источником преобразований на кафедре и в клинике, развития новаторских направлений специальности в ЛОР-службе области. Особой темой в деятельности И. Б. Солдатова всегда оставалась



**Рис. 4. Солдатов И. Б. Работа в операционной**

тонзиллярная патология. Изучение влияния патологии миндалин на возникновение и течение ряда заболеваний проводилось в составе междисциплинарных команд с участием ученых и врачей-специалистов кафедр пропедевтической и госпитальной терапии, дерматовенерологии, педиатрии. Своеобразным итогом проведенной работы стала классификация тонзиллитов, предложенная академиком И. Б. Солдатовым в 1975 году на VII Всесоюзном съезде оториноларингологов и вошедшая в фундаментальные руководства по специальности. Результатом признания в научном мире стало избрание Игоря Борисовича членом-корреспондентом АМН СССР. На момент избрания ему исполнилось сорок пять лет. Через несколько лет, в 1978 году на очередном заседании академии при тайном голосовании Игорь Борисович единогласно был избран академиком Академии медицинских наук. Причиной такого единодушного решения академиков стали инновационные методы операций при вестибулярной дисфункции периферического генеза, оригинальные модификации операций на среднем ухе, классификация тонзиллитов. Избрание стало мощным стимулом для дальнейшей активной и продуктивной деятельности коллектива под руководством академика Солдатова.

Наследие академика И. Б. Солдатова составляет более полутора тысяч научных работ по актуальным направлениям в оториноларингологии, под его руководством семьдесят пять успешно защищенных диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук, 15 монографий и монотематических сборников, в их числе «Руководство по оториноларингологии» [9] и «Лекции по оториноларингологии» [10], ставших настольными книгами для практических врачей и студентов. Школу академика И. Б. Солдатова всегда отличали высокий профессионализм, творчество, основательность, добросовестность во всем: научных исследованиях, врачевании, педагогической деятельности. Игорь Борисович представлял страну на пятнадцати всемирных и международных конгрессах оториноларингологов, где неизменно выступал с докладами об успехах отечественной науки. Лекторский талант академика Солдатова был известен далеко за пределами Куйбышева (Самары). На многочисленные приглашения прочитать лекции для преподавателей и студентов других медицинских ВУЗов Игорь Борисович отвечал неизменным согласием, включая эти поездки в свой и без того плотный рабочий график.

Ученики Игоря Борисовича в разное время возглавляли крупнейшие научные и лечебные учреждения страны. Профессор Юрий Александрович Лоцманов в течение десяти лет был ректором Башкирского медицинского института, профессор Юрий Владимирович Митин возглавлял кафедру оториноларингологии в медицинском университете в Киеве, профессор Маргарита Андреевна Рымша – в Новосибирске, профессора Иван Иванович Островский и Александр Иванович Островский – в Благовещенске. В 1981 году кафедра под руководством Игоря Борисовича Солдатова стала базовой для Проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии при Всероссийском учебно-научном методическом центре по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Министерства здравоохранения, а академик Солдатов был ее руководителем. Обучение и воспитание студентов Игорь Борисович считал так же одной из важнейших задач для себя и всего коллектива кафедры и клиники. Общение со студентами происходило не только на лекциях, практических занятиях, но и зачастую в неформальной обстановке.

Игорь Борисович очень любил Куйбышев, ему нравился этот город своими людьми, трудолюбием, верностью. Его неоднократно приглашали на руководящие должности в Москву, Ленинград, но он остался верен городу, в котором прожил 37 лет. Солдатов И.Б. с 1961 года возглавлял не только кафедру оториноларингологии в Куйбышевском

медицинском институте, но и был бессменным главным внештатным оториноларингологом Куйбышевской области, а также Председателем Самарского научного медицинского общества оториноларингологов. Его вклад в развитие здравоохранения области был высоко оценён: в 1993 году присвоено звание «Почетный гражданин Самары». Но не только Самара признала заслуги академика И.Б. Солдатова. Несколько ранее, в 1990 году Указом Президента СССР №315 от 9 июля «За значительный вклад в развитие медицинской науки и подготовку высококвалифицированных специалистов» Игорю Борисовичу присвоено звание Героя Социалистического Труда с вручением ордена Ленина и золотой медали «Серп и Молот». Эта награда оставалась самой важной и значимой для него до конца жизни. Мировая известность отечественного Ученого, Врача, Педагога общепризнанный факт: еще в 1996 и 1997 годах Международный биографический центр Кембриджа и Американский Биографический институт в Северной Каролине опубликовали биографию Игоря Борисовича Солдатова в ведущих мировых биографических справочниках. Академик И. Б. Солдатов так же был награждён медалью «За выдающиеся достижения в XX столетии» и Платиновым диском с надписью «За высочайший талант и успехи в бизнесе, искусстве, науке» [11; 12; 13].

Двадцатого марта 1998 года Игорь Борисович Солдатов в кругу коллег и родных отметил свой 75-летний юбилей. Утро двадцать пятого марта 1998 года было самым обычным. Игорь Борисович провел рабочую пятиминутку, затем прооперировал пациента с болезнью Меньера, съездил в ректорат, чтобы оформить командировку в Киев на конференцию, где его попросили выступить с двумя докладами, провел заседание созданного им Самарского научного медицинского общества оториноларингологов «Лабиринт», в восьмом часу вечера пришел домой, лег отдохнуть и уснул навсегда.

С 1999 года кафедра оториноларингологии ныне Самарского государственного медицинского университета носит имя академика Солдатова И. Б.

Имя академика И. Б. Солдатова сегодня остаётся яркой звездой для оториноларингологов разных поколений, студентов и ординаторов. Масштаб его личности является образцом не только профессионального роста и развития в научном, практическом плане, но и необыкновенным примером самовоспитания и самосовершенствования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Храппо Н. С., Мирошниченко А. П. Героями не рождаются... (К 90-летию академика РАМН Игоря Борисовича Солдатова) Российская оториноларингология. 2013;2(63):132-136.
2. Макаренко Б. Г., Мишин Ю. А., Немых В. В. 75 лет со дня основания Военно-морской медицинской академии. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015;3(51):285-289.
3. Семенихин С. А. Военный и послевоенный периоды в жизни академика Игоря Борисовича Солдатова. Память о прошлом 2022. Документальное наследие отечественной науки и техники как социокультурный феномен. Сборник научных трудов XI Самарского историко-архивного форума с международным участием, посвященного 100-летию образования СССР. Самара, 2022:191-192.
4. Симоненко В. Б., Абашин В. Г., Александров А. С. К истории создания Военно-морской медицинской академии. Клиническая медицина. 2015;93(6):77-79.
5. Солдатов И. Б. К морфологии гортанных нервов. Дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1948.
6. Солдатов И. Б. Нервный аппарат лимфатического глоточного кольца в норме и патологии. Дис. ...докт. мед. наук. Л.; 1957. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008431981>. Ссылка активна на 12.12.2022.
7. 85 лет со дня рождения академика Игоря Борисовича Солдатова. Российская оториноларингология. 2008;3(34):188-190.
8. Семенихин С. А. Личность Игоря Борисовича Солдатова и его вклад в развитие отечественной оториноларингологии (по материалам личных источников и документов фонда И. Б. Солдатова в Российском государственном архиве в Самаре). Платоновские чтения. Материалы и доклады XXVI Всероссийской конференции молодых историков. Отв. редактор П.С. Кабытов. Самара, 2021:158-160. Доступно по: <http://repo.ssau.ru/handle/PLATONOVSKIE-ChTENIYa/Lichnost-Igorya-Borisovicha-Soldatova-i-ego-vklad-v-razvitie-otechestvennoi-otolaringologii-Tekst-elektronnyi-89354?mode=full>
9. Руководство по оториноларингологии. Под ред. И. Б. Солдатова. М.: Медицина; 1997.
10. Солдатов И. Б. Лекции по оториноларингологии: учеб. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1994.
11. Семенихин С. А. Жизнь и деятельность Игоря Борисовича Солдатова Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты. XIV Всероссийская (88-я Итоговая) студенческая научная конференция СНО с международным участием, посвященная 90-летию Клиник СамГМУ. Самара; 2020. Доступно по: [https://www.samsmu.ru/files/news/2020/1512/info\\_1712\\_2.pdf](https://www.samsmu.ru/files/news/2020/1512/info_1712_2.pdf)

12. Ерѐмина Н. В., Храппо Н. С., Владимирова Т. Ю. Вклад академика И. Б. Солдатова в обучение и воспитание оториноларингологических кадров. Актуальные вопросы последипломного образования и здравоохранения. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Под редакцией Г. П. Котельникова, С. Н. Измалкова. 2008:54-59.

13. Храппо Н. С. Знаменательные вехи Самарской оториноларингологической школы. Российская оториноларингология. 2012;3(58):156-162.

## REFERENCES

1. Khrappo N. S., Miroshnichenko A. P. Heroes are not born... (to the 90th anniversary of the academic rams Igor B. Soldatov's birthday). The Russian otorhinolaryngology. 2013;2(63):132-136. (In Russ.).

2. Makarenko B. G., Mishin Yu. A., Nemy`x V. V. 75 let so dnya osnovaniya Voenno-morskoj medicinskoj akademii. Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii. 2015;3(51):285-289. (In Russ.).

3. Semenikhin S. A. War and post-war periods in the life of academician Igor B. Soldatov. Samara, 2022;191-192. (In Russ.).

4. Simonenko V. B., Abashin V. G., Aleksandrov A. S. K istorii sozdaniya Voenno-morskoj medicinskoj akademii. Klinicheskaya medicina. 2015;93(6):77-79. (In Russ.).

5. Soldatov I. B. To the morphology of laryngeal nerves. Dis. ... med. sciences. L., 1948. (In Russ.).

6. Soldatov I. B. The nervous apparatus of the lymphadenoid pharyngeal ring in health and pathology. Dis. ... med. sciences. L.; 1957.

(In Russ.). Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008431981>. Accessed 12.12.2022.

7. 85 years since the birth of academician Igor B. Soldatov. The Russian otorhinolaryngology. 2008;3(34):188-190. (In Russ.).

8. Semenikhin S. A. The personality of I. B. Soldatov and his contribution to the development of Russian Otolaryngology (based on personal sources and documents of the I.B. Soldatov foundation in the Russian State Archive in Samara). Eds. P. S. Kabytov. Samara, 2021;158-160. (In Russ.). Available at: <http://repo.ssau.ru/handle/PLATONOVSKIE-ChTENIYa/Lichnost-Igorya-Borisovicha-Soldatova-i-ego-vklad-v-razvitie-otechestvennoi-otolaringologii-Tekst-elektronnyi-89354?mode=full>.

9. Guide to otorhinolaryngology/ Ed. I. B. Soldatov. M.: Medicine; 1997. (In Russ.).

10. Soldatov I. B. Lectures on otorhinolaryngology: teaching manual. 2nd ed., rev. and add. M.: Medicine; 1994. (In Russ.).

11. Semenikhin S. A. The life and work of Igor B. Soldatov. Samara; 2020. (In Russ.). Available at: [https://www.samsmu.ru/files/news/2020/1512/info\\_1712\\_2.pdf](https://www.samsmu.ru/files/news/2020/1512/info_1712_2.pdf).

12. Eremina N. V., Khrappo N. S., Vladimirova T. Yu. Contribution of academician I.B. Soldatov to the training and education of the otorhinolaryngological personnel. Eds. G. P. Kotelnikov, S. N. Izmailkov. 2008:54-59. (In Russ.).

13. Khrappo N. S. The significant milestones of Samara Otorhinolaryngological School. The Russian otorhinolaryngology. 2012;3(58):156-162. (In Russ.).

## К ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О БЕСПЛОДНОМ БРАКЕ В КАЗАНИ (К 100-ЛЕТИЮ ВСТРЕЧИ ПРОФЕССОРА ГРУЗДЕВА В. С. И ВРАЧА МАНЕНКОВА П. В.)

Козлов Л. А.<sup>1</sup>, Сулима А. Н.<sup>2</sup>, Чикмарева К. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, ул. Бутлерова, 49, Казань, Россия

<sup>2</sup>Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Козлов Лев Александрович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии им. В. С. Груздева, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», e-mail: klev1930@yandex.ru

**For correspondence:** Lev A. Kozlov, MD, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named after V. S. Gruzdev, Kazan State Medical University, e-mail: klev1930@yandex.ru

### Information about authors:

**Kozlov L. A.**, <https://orcid.org/0000-0002-8015-1452>

**Chikmareva K. A.**, <https://orcid.org/0000-0001-6731-7502>

**Sulima A. N.**, <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

### РЕЗЮМЕ

Среди многочисленных методов обучения студентов, особое внимание привлекает «становление специалиста через выполнение научных исследований». В. С. Груздев, овладев под руководством проф. В. А. Манасеина первыми навыками научного исследования, широко использовал их в дальнейшем своём становлении акушером-гинекологом и обязательной публикации результатов. В дальнейшем он сформировал собственную научную школу, которая существует и до сих пор. Одной из его ранних работ является изучение искусственного оплодотворения млекопитающих. Данное исследование, опередив свое время, положило начало изучению экстракорпорального оплодотворения. В своей работе он выявил важную закономерность развития оплодотворенной яйцеклетки при подсадке ее в яйцевод. Об этой особенности в дальнейшем говорили и другие эмбриологи – современники, упоминая, что именно В. С. Груздев стал первым ученым, описавшим ее. Важно, что Викторин Сергеевич предложил план по разрешению проблемы бесплодного брака, через свои опыты – благодаря его исследованиям его последователи смогли в разы увеличить количество беременностей, которые наступили в результате лечения непроходимости маточных труб и выявить проблемы, связанные с патологией сперматогенеза у мужчин, и их роли в бесплодном браке. Проф. Маненков, являясь учеником и последователем Груздева, продолжил дело своего учителя и смог в дальнейшем также поучаствовать в разработке законопроекта о гетерономном зачатии.

**Ключевые слова:** бесплодие, искусственное оплодотворение, яйцеклетка, фолликул, овуляция, В. С. Груздев, П. В. Маненков

## ON THE HISTORY OF THE DOCTRINE DEVELOPMENT OF INFERTILE MARRIAGE IN KAZAN (TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE MEETING OF PROFESSOR GRUZDEV V. S. AND DOCTOR MANENKOV P. V.)

Kozlov L. A.<sup>1</sup>, Sulima A. N.<sup>2</sup>, Chikmareva K. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 420012, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» «V. I. Vernadsky CFU», 295006, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Among the numerous methods of teaching students, special attention is drawn to «becoming a specialist through performing scientific research». V. S. Gruzdev, having mastered the first skills of scientific research under the guidance of Prof. V. A. Manassein, widely used them in his further becoming an obstetrician-gynecologist and mandatory publication of the results. Later, he formed his own scientific school, which still exists today. One of his early works is the study of artificial insemination of mammals. This study, ahead of its time, marked the beginning of the study of in vitro fertilization. In his work, he revealed an important pattern of the development of a fertilized egg when it is planted in the oviduct. This feature was further discussed by other contemporary embryologists, mentioning that it was V.S. Gruzdev who became the first scientist to describe it. It is important that Victorin Sergeevich proposed a plan to resolve the problem of infertile marriage through his experiments – thanks to his research, his followers were able to significantly increase the number of pregnancies that occurred as a result of treatment of tubal obstruction and identify problems related to the pathology of spermatogenesis in men and their role in infertile marriage. Prof. Manenkov, being a student and follower of Gruzdev, continued the work of his teacher and was able to further also participate in the development of the bill on heteronomous conception.

**Key words:** infertility, artificial insemination, egg, follicle, ovulation, V. S. Gruzdev, P. V. Manenkov.



*Magister venit cum discipulo paratus est* (лат.) – учитель приходит, когда ученик готов

В соответствии с крылатой фразой Льва Николаевича Гумилёва о том, что история – это наука о событиях, в их связи и последовательности, сообщаем,

что 125 лет тому назад в России произошли два события.

Первое - публикация врачом В. С. Груздевым о результатах первого в мире эксперимента экстракорпорального оплодотворения млекопитающих (Рис. 1).



Рис. 1. Коллаж авторов. В. С. Груздев в возрасте 30 лет

Второе – рождение мальчика Паши Маненкова. Пройдя все жизненные испытания, он в 1921 году закончил медфак КГУ с мечтой стать хирургом, а стал профессором акушер-гинекологом.

Пока эти события внешне не связаны между собой, но через 25 лет, в 1922 году, наши герои встретятся и оставят в акушерстве заметный след.

Успешная учёба В. С. Груздева в Петербургской военно-медицинской академии (1886-1891) и не менее успешное прохождение ординатуры по акушерству и гинекологии (1891-1894) было вознаграждено двухгодичной зарубежной стажировкой (1895-1896).

Как явствует из автобиографических сведений, он «посетил университеты в Киле, Берлине, Копенгагене, Геттингене, Бонне, Марбурге, Гиссене, Страсбурге, Гейдельберге, Фрейбурге, Базеле, Берне, Женеве, Цюрихе, Инспруке, Праге, Лейпциге, Париже, Оксфорде и в др. городах, осматривал клинические учреждения, слушал лекции и присутствовал на операциях» [1].

В городе Киль, в физиологической лаборатории университета, под руководством профессора Хензена (Hensen), он, в 1895 году, провёл экспериментальное исследование по искусственному оплодотворению яиц млекопитающих. Первая публикация результатов состоялась на немецком языке - *Versuche über die künstliche Befruchtung von Kanincheneiern* (Arch. f. Anat. u. Phys., 1896). Повторная публикация в 1897 году «Опыты с искусственным оплодотворением яиц млекопитающих» [2] была сделана под грифом «Пробная лекция для получения звания частного преподавателя».

Ранее были попытки искусственного оплодотворения, но все они сводились лишь к **искусственному осеменению**. Семенная жидкость вводилась или во влагалище (Спалланцани, 1780), или в брюшную полость (Д. О. Отт, 1882).

Оплодотворение вне организма животного проводил Шенк (Schenk) в 1878 году, но наблюдение за развитием яйцеклеток проводилось лишь на предметном столике микроскопа.

В чём же суть и особенность Груздевского эксперимента?

Оригинальность опыта состояла в том, что у крольчих при чревосечении извлекались из яичников яйцеклетки, вне организма смешивались со спермой и смесь вводилась в яйцевод. А затем, через перерыв от 6 часов до 1 недели, извлекались зиготы из полового канала и исследовались под микроскопом.

В 88 опытах было обнаружено и изучено 86 яйцеклеток. Оплодотворённых оказалось только 26 яйцеклеток. Но и этого количества хватило В. С. Груздеву, чтобы выполнить многоплановое исследование. Подробно мы остановимся только на двух, самых важных задачах, поставленных Груздевым. Это, способность яйцеклеток к оплодотворению и развитие зигот.

В. С. Груздев установил, что оплодотворились яйцеклетки, взятые из «сравнительно больших» фолликулов и при величине самой яйцеклетки не менее 160 микрон. У этих яйцеклеток отмечалась достаточная проницаемость оболочек. При относительной лёгкости искусственного оплодотворения, дальнейшее развитие яйцеклетки представляет особый интерес.

Из 26 оплодотворённых яйцеклеток – 25, пройдя первое деление на две равных части, в дальнейшем провели неправильное деление (Рис. 2).

И только одна яйцеклетка разделилась правильно до стадии 16 шаров.

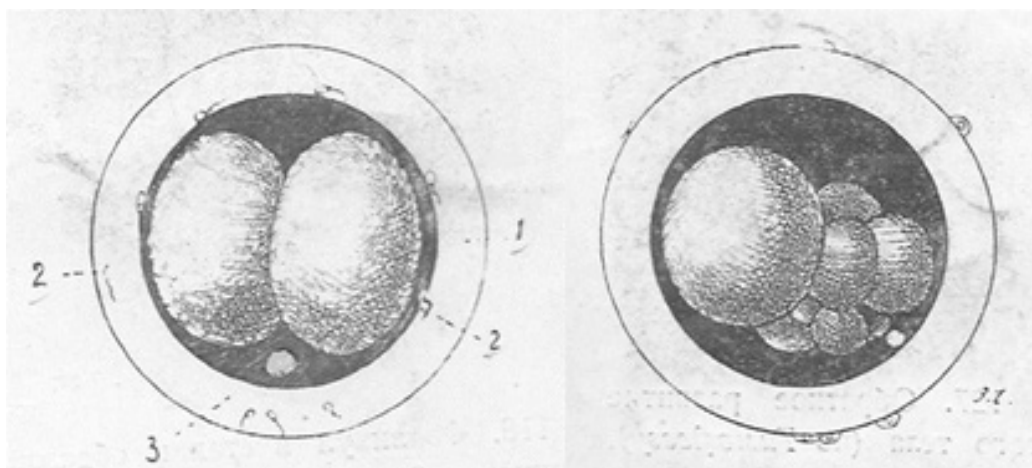


Рис. 2. Взято из В. С. Груздев - «Атлас рисунков. Курс акушерства и женских болезней (Анатомия и физиология женского полового аппарата)». Москва, 1922

Естественен вопрос – почему так получилось?

В. С. Груздев выдвинул три причины неправильного развития зигот: повреждение во время эксперимента, отсутствие условий в половых путях и незрелость яйцеклеток. Тщательным изучением хода опытов, он две первые причины исключил полностью, сосредоточив свое внимание на незрелости яйцеклеток.

В конце 19 века наука эмбриология, говоря образно, прочно встала на ноги. Развитие соматических и половых клеток было известно. В. С. Груздев, конечно, хорошо был знаком с мейозом. Подтверждением этому служит подробная заказная публикация В. С. Груздева «Взгляд на историю и современное состояние эмбриологии» с указанием, что «Главным изменением, характеризующим созревание яйцевой клетки, является её двукратное деление» [3].

Оказалось, что в 25 оплодотворившихся, но неправильно развивающихся клетках, было по одному полярному тельцу (Рис. 2). Следовательно, они прошли только лишь первое деление. А в единственной клетке, правильно достигшей стадии 16 шаров, было 2 полярных тельца.

Придя к мнению, что зрелость яйцеклеток «определяется, главным образом, внутренними изменениями их вещества», он делает основной вывод, что правильно развивается только та яйцеклетка, которая прошла второе деление, т. е. полностью созрела.

Рассуждая о физиологических основах оплодотворения, он писал, что «таким последним шагом к полной зрелости и является второе деление яйцевой клетки с редукцией хромосом... Последний шаг к полному созреванию проделывается

яйцом перед самым лопаньем фолликула» [4]. Ориентировочным признаком созревания её, может быть большой, до 2 см, размер фолликула.

Так, родилась основная ИСТИНА в первой инстанции. По сути дела, это был прообраз сегодняшних ГИФТ и ЗИФТ. И это в эксперименте в 1895 году было выполнено одним из первых в мире – русским врачом В. С. Груздевым и впервые опубликовано на немецком языке в 1896 г.

Из других вопросов, «попутно» изученных В. С. Груздевым, можно отметить следующее. Он наблюдал до 20 сперматозоидов в *zonae pellucidae* и 2-3 сперматозоида в полости яйца. Внедрение сперматозоида в прозрачную оболочку проходит сначала перпендикулярно к поверхности. Как только головка его окажется внутри оболочки, он меняет направление и начинает двигаться по косой линии. Не лучистый венец, а прозрачная оболочка является главным препятствием на пути сперматозоида.

Зиготы быстро, через 22-23 часа, достигали середины яйцевода, а через 46-47 часов – полости матки. По литературным данным зиготы оставались в яйцеводах до 3 суток. По мнению автора, скорость эта зависит не только от перистальтики яйцеводов, но и от количества сохранившихся клеток лучистого венца: чем больше сохранилось зернистых клеток, тем медленнее движение зиготы. Оставшиеся неоплодотворёнными яйцеклетки, партеногенетически не развивались.

Эта работа В. С. Груздева значительно опередила время. О ней знали, но результаты её, к сожалению, долго не звучали. Первая информация, с кратким изложением результатов опыта, появилась через год в виде реферата врача Н. М. Какушкина

(в будущем профессор). К сожалению, им не подчеркнута оригинальность эксперимента [5].

Вторая информация принадлежит самому В. С. Груздеву. В «Обзор важнейших работ по акушерству и гинекологии за 1897 г.» он включил подробный реферат с основными результатами эксперимента [6].

И ещё раз В. С. Груздев упоминает о своём эксперименте при описании физиологии женского полового аппарата вне беременности с приведением рисунков [3].

В 1934 году, сотрудники Биологического института им. К. А. Тимирязева, О. В. Красовская и Н. А. Диомидова опубликовали статью «Оплодотворение яиц кролика *in vitro*». Отметив суть эксперимента В. С. Груздева, заключающуюся в том, что «Оплодотворение наблюдалось у яиц из больших фолликулов, причём по мнению Груздева существовала определённая зависимость от величины яйца, так что яйца меньше 160 микрон в диаметре не оплодотворялись», они указали, что «... работа Груздева... заслуживает внимания как известный исторический этап в области разработки вопроса искусственного осеменения» [7].

В эти же годы генетик А. С. Серебровский, освещая вопрос искусственного размножения в связи с гибридизацией животных, лишь упоминал работу В. С. Груздева без какого-либо разбора [8].

Дальнейшие поиски показали, что на просторах интернета имеется чрезвычайно интересная книга: В. В. Литвинов, А. Н. Рыбалка, А. Н. Сулима – «Тернистый путь признания, или Четыре розы... вместо Нобелевской премии» [9].

В ней авторы изложили сведения о том, как, впервые в СССР, изучение экстракорпорального оплодотворения начиналось в Крыму. Герой книги, аспирант кафедры гистологии Крымского мединститута Григорий Николаевич Петров, защитил в 1959 году кандидатскую диссертацию «Процесс оплодотворения яйцеклеток некоторых млекопитающих животных и человека».

Изучив книгу от корки до корки, мы не обнаружили указания самого Г. Н. Петрова на знакомство его с публикацией В. С. Груздева. Однако, научный руководитель профессор Б. П. Хватов упомянул, что «первые опыты по оплодотворению и выращиванию зародыша животного (кролика) вне организма проводил ещё в 1897 г. русский врач-акушер В. С. Груздев» (К. Бродер - «Эмбриология – медицине». Наука и жизнь, 1962, № 3).

Поэтому, мы обратились за помощью к одному из авторов книги - А. Н. Сулима, доктору медицинских наук, профессору кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» (Симферополь). Анна Николаевна любезно согласилась и, изучив первоисточник, прислала

фотокопии страниц из диссертации, содержащие следующие сведения.

Г. Н. Петров, отметив, что первые исследования были проведены Вейлем (1873), Ван-Бенеденом (1875) и Суботта (1895) подчеркнул, что исследование велось на фиксированном материале «без сопоставления их с при жизненным наблюдением. Такое одностороннее изучение, безусловно, не могло дать стройного и полного представления о процессе оплодотворения у млекопитающих... **Впервые** (выделено авторами) такое исследование было проведено русским учёным В. С. Груздевым в 1897 г.»

Изложив основную суть эксперимента, Г. Н. Петров подчеркнул, что, хотя, «Профессору В. С. Груздеву не удалось получить нормального развития зародыша кролика, но, несмотря на это, описанные исследования представляют **огромный интерес** (выделено авторами), т. к. доказали возможность искусственного оплодотворения яйцеклеток, добытых из фолликулов, что наметило дальнейшие пути исследования в этой области».

Авторы склоняют головы перед молодым авторитетом, 33-летним аспирантом Г. Н. Петровым, шестьдесят с лишним лет тому назад утвердившему приоритет своего соотечественника, тоже молодого, находящегося в то время в возрасте 30 лет, врача-зарубежного стажёра В. С. Груздева.

В дальнейшем А. И. Никитин, указал, что В. С. Груздев «Занимаясь оплодотворением *in vivo* извлечённых искусственно из фолликулов яичника кролика яйцеклеток, которые затем во взвеси со спермой переносились в яйцевод животного (своеобразный прообраз ГИФТ), он пришёл к выводу, что полноценность оплодотворения связана со степенью зрелости яйцеклетки» [10].

Затем Э. М. Китаев в книге «Из истории развития программы ЭКО в России» (2007) указал, что «ещё в 1897 году русский врач В. С. Груздев пытался использовать в качестве гамет ооциты, извлечённые из полости фолликулов яичников, и высказал предположение, что вероятность их оплодотворения зависит от размеров фолликулов (т. е., как мы теперь говорим, от степени зрелости заключённой в нём яйцеклетки). ...Нельзя не оценить прозорливость русского ученого, интуитивно пришедшего к выводу... о необходимости использования в клинике экстракорпорального оплодотворения зрелых ооцитов» [11].

А в Казани знали о этой ранней работе В. С. Груздева? Конечно, знали. Его ученик – проф. П. В. Маненков в книге «В. С. Груздев» (1952) писал «В. С. Груздев затронул самую тёмную и наименее исследованную в то время область – физиологию зачатия... разработал способ экспериментального изучения процесса оплодотво-

рения у высших животных и осуществил первые наблюдения над ними» [12].

В 1966 году в поздравительной телеграмме профессор А. П. Студенцов, писал: *«Коллектив кафедры акушерства казанского ветеринарного института поздравляет вас со 100-летием со дня рождения Викторина Сергеевича Груздева, замечательного учёного, медика, биолога. Работа Груздева по оплодотворению является важным звеном в основе современного метода искусственного осеменения животных, который только в 1965 году был применён на ста тысяч животных. Желаем сохранить широту, глубину исследований, традиций Груздева на славу отечественной науки. Член-корреспондент Всесоюзной сельскохозяйственной академии, проф. Студенцов»* [13].

Но, вернёмся к нашей проблеме. В. С. Груздев, работая уже в Казани (1900-1938), перешёл от рассуждения к делу, составил и опубликовал алгоритм Плана диагностики и лечения женского бесплодия: - исследование спермы мужа → проверка проходимости маточных труб → при проходимых маточных трубах и фертильной сперме продолжить обследование → при непроходимых маточных трубах – консервативное или оперативное лечение → при восстановлении проходимости – допустить беременность → при виновности мужа – искусственное оплодотворение.

По последнему пункту он писал: *«Наконец, можно прибегнуть к искусственному оплодотворению женщины... Для этой операции лучше выбрать то время, когда у женщины происходит лопанье зрелых графовых пузырьков»* [14].

Определились помощники.

Легенченко И. С. в 1925 году предложил для продувания маточных труб использовать 10-ти граммовый шприц Люэра и наконечник от шприца Брауна, снабдив его запирающим устройством. [15]. Через год, 26 мая 1926 года на 7-ом Всесоюзном съезде гинекологов и акушеров проф. В.С. Груздев, выступая в прениях по вопросу *«Этиология и лечение бесплодия»*, сообщил, что *«Способ этот прост, доступен всякому врачу и..., я убедился в нескольких случаях при последующем чревосечении, верно определяет проходимость труб»* [16].

Лейбчик Ю. А., в условиях курорта «Сергиевские минеральные воды», применил пертубацию по Легенченко при грязелечении [17].

Однако, жизненные обстоятельства сложились так, что реализация намеченного Плана была осуществлена значительно позже. В. С. Груздев был очень занят подготовкой Первого съезда врачей Поволжья (1923), руководством диссертаций Н. Н. Чукалова (1925), П. В. Маненкова (1926), Ю. А. Лейбчика (1930). Выступал с проблемными докладами о раке матки (1926) и кесаревом

сечении (1928) на Всесоюзных съездах акушеров-гинекологов. Рецензировал книгу Д. З. Елина «Радиотерапия рака матки» (1928). Готовил «Проект организации онкологического исследовательского института при КГУ» (1927). Опубликовал 8 своих статей в разных изданиях и рецензировал 14 статей сотрудников. Готовил свой учебник «Гинекология» ко второму (1927) и третьему (1930) изданиям. И организм не выдержал – инсульт, к счастью закончившийся выздоровлением.

В 1931 году В. С. Груздев, в возрасте 65 лет, передал заведование кафедрой проф. И. Ф. Козлову, а в 1932 году эстафету принял приват-доцент Павел Васильевич Маненков. Вот как это произошло.

П. В. Маненков родился 3 июля 1897 года (нового стиля) в крестьянской белорусской семье. Среднее образование получил в церковно-духовных учебных заведениях. Мечтал о поступлении в ВУЗ, но, в августе 1914 года началась 1-я империалистическая война.

Из рукописи П. В. Маненкова: *«Планы нарушились... Но тут неожиданное событие. Мин. нар. просв. Игнатъев разрешил приём семинаристов в Юрьевский Универ. по конкурсу аттестатов. В 1915 году не колеблясь решил поступать и подал заявление на медиц. фак. в Юрьевский Унив. Вскоре получил извещение, что принят. Началась трудная и тревожная для меня полоса учёбы в ВУЗе».*

С первого курса он избрал себе специальность хирурга и в этом направлении стал себя готовить. В 1918 году, в связи с германской интервенцией Эстонии, Юрьевский университет был эвакуирован в Воронеж.

Из рукописи П. В. Маненкова: *«Здесь я проучился почти год (с сент. 1918 г. по июнь 1919 г.). Жизнь и учёба в Воронеже протекала в ещё более трудных условиях, чем в Юрьеве».*

В сентябре 1919 года Воронеж был занят белогвардейскими войсками. Паша поехал в Казань, куда и прибыл 4 октября 1919 года. Для зачисления на 4-й курс пришлось дополнительно сдать экзамен по фармакологии (Рис. 3).

По окончании учёбы в январе 1921 года необходимо было решить вопрос трудоустройства. Вот как он сам описывал свою дальнейшую жизнь.

Из рукописи П. В. Маненкова: *«Начался 1921 год, голод в Казани, продовольствие в деревне. Все товарищи едут на село. Но у меня ещё с 5 курса, когда я, будучи студентом, был зачислен старшим преподавателем на кафедру оперативной хирургии, явилось желание остаться, несмотря на голод в Казани, для подготовки к научной деятельности по хирургии. Курс рекомендовал для этого несколько таких человек, и среди них Малкина (будущего профессора терапии, авторы) и меня».*



Рис. 3. Входной билет студента КГУ П. В. Маненкова.

Во время работы прозектором он обнаружил жировую диафрагмальную грыжу, не встретившуюся ни разу в изученной им литературе. Это обстоятельство побудило послать статью в Казанский медицинский журнал.

Из рукописи П. В. Маненкова: «Ведя учебную работу, чувствовал интерес к научной работе. Сам себе нашёл тему – диафрагмальная грыжа ... Тщательно и глубоко исследовал, написал большую статью и принёс её к редактору Каз. мед. журнала проф. Груздеву. Проф. Груздев пролистал работу, взглянул вопросительно на меня и спросил, почему я так плохо одет, солдатская шинель, ботинки с обмотками, гимнастёрка и брюки и не хотел ли я перейти на работу в его клинику».

Редактор журнала В. С. Груздев, опубликовав статью «К вопросу о диафрагмальных грыжах (патолого-анатомический этюд)» в первом номере журнала за 1922 год, увидел в авторе начинающего перспективного научного сотрудника, и пригласил к себе на кафедру акушерства и гинекологии на работу. П. В. Маненков отказался, мотивируя отказ желанием стать хирургом. В. С. Груздев предложил ему подумать, так как в акушерско-гинекологической клинике хирургическое лечение занимает существенное место.

Не видя дальнейших перспектив по линии хирургической деятельности, П. В. Маненков согласился на предложение проф. В. С. Груздева. С мая 1922 г. по май 1924 г. он – ординатор, а затем – штатный ассистент кафедры.

**Так, в 1922 году, спустя четверть века, наши Герои случая, встретились.**

Пройдя все служебные ступени, Павел Васильевич в 1932 году, принял из рук проф. В. С. Груздева заведование кафедрой, получив и должность, и звание профессор (Рис. 4).

В 1938 году проф. В. С. Груздев покинул сей мир, и молодой профессор самостоятельно про-



Рис. 4. Профессор П. В. Маненков, 1935 г.

должил дело Учителя. Строго придерживаясь предложенного В. С. Груздевым Плана ведения бесплодных женщин, он, совместно с врачом Сергеем Васильевичем Лейбовым, выполнил 9 операций имплантации труб в матку [18].

По ходу операции решались, спорные в литературе, вопросы её техники. Выявилась практически важная деталь, определяющая окончательный успех лечения. Маточная труба может находиться в двух состояниях.

В одном, зарашение её просвета расположено только в интерстициальной (маточной) части, а на всём остальном протяжении труба находится анатомически и функционально в нормальном состоянии без изменений и спаечного окружения. В дальнейшем появился термин «чистая имплантация».

В другом, атрезия канала трубы занимает и интерстициальную, и истмическую части трубы, и может сопровождаться окружающими спайками. Это вынуждает прибегать к резекции части трубы и имплантировать только укороченную (абдоминальную) часть её. Априорно, результаты должны отличаться друг от друга, это побуждало к дальнейшей проверке. Первый результат был таким. При «чистой имплантации» у двух женщин наступила беременность и закончилась нормальными родами. У 7 женщин продолжалось наблюдение (см. дальше). Война с её лишениями застопорила начатое дело.

К концу Великой Отечественной войны проф. П. В. Маненков пришёл к выводу о необходимости организации борьбы с бесплодием женщин в широком государственном масштабе.

Во-первых, страна понесла огромные человеческие потери в войне.

Во-вторых, выявилось массовое настойчивое требование бесплодных женщин устранить постигшее их бесплодие.

В-третьих, трагедия каждой отдельной женщины: *«Тот врач, который видел слёзы и слышал просьбы бесплодных женщин по поводу их недуга, понимает всю остроту затронутого нами вопроса»* [19].

Проф. П. В. Маненков считал, что для практического массового осуществления поставленной задачи необходима организация при крупных женских консультациях и гинекологических отделениях специальных кабинетов, тесно связанных с лабораторией, рентгеновским кабинетом и гинекологическим стационаром. И подтвердил свои слова делом.

Ещё не отгремели залпы войны, а он в январе 1945 года создал первый в СССР кабинет по диагностике и лечению женского бесплодия. По сути дела, это был Центр, так как кабинет был функционально объединён с женскими консультациями, со стационаром и курортами: местным в ТАССР – Бакирово, всероссийскими – Мацеста (Сочи), Саки (Крым).

Кабинет возглавила асс. К. Н. Сызганова. В те годы среди причин бесплодия женщин 85% составляла непроходимость маточных труб, поэтому на протяжении 15 лет велось тщательное многоплановое лечение трубного бесплодия у 400 женщин.

В результате у 164 (41% против 10% по литературным данным) женщин была восстановлена проходимость маточных труб и наступила беременность [20].

Следует отдельно отметить, что в работе кабинета имел место важный момент, способствующий наступлению беременности. Женщин обучали тщательно определять дни предполагаемой овуляции. По этому вопросу была выполнена и защищена в 1952 году Е. Т. Васильевой кандидатская диссертация [21]. Ею установлено, что практический врач может с успехом пользоваться только 4 способами: вычисление дня овуляции, измерение температуры тела, феномен «зрачка» и подсчёт клеточных элементов во влагалищном содержимом.

Хотя о днях наступления овуляции и развития жёлтого тела «не ранее 11 дня менструального цикла», говорил ещё в начале века ученик проф. В. С. Груздева – А. И. Тимофеев (1913), наиболее определённо высказались Кнауэ (1929) и Огино (1930). Ими был установлен постоянный срок овуляции, а именно: за 12-16 дней до первого дня следующей менструации. Достоверность этого, и остальных трёх способов определения срока ову-

ляции, Е. Т. Васильева подтвердила тщательными (синхронными) клинико-лабораторными исследованиями 53-х женщин.

Среди пациенток с сохранившейся, несмотря на проводимое лечение, непроходимостью маточных труб, 50 женщин решились на оперативное лечение. Результаты оказались следующими.

Сальпинголизис выполнен у 3 больных, беременность наступила у 1 женщины.

Стоматопластика – у 14 больных, беременность наступила у 1 женщины.

Имплантация труб в сочетании с сальпинголизисом и стоматопластикой – 21, беременность наступила у 7 (33%) женщин.

Не осложнённых («чистых») имплантаций при отсутствии воспалительных изменений в абдоминальном конце трубы и вокруг неё – 10. Беременность наступила у 7 (70%) женщин. Как видим, убедительный результат был получен только при «чистой имплантации».

У 402 мужей обязательно исследовалась сперма. Результат: патология спермы установлена – у 170 (42,2%) из них [22].

В том числе: полное отсутствие сперматозоидов выявлено – у 7, некроспермия при общем нормальном количестве – у 6, олигоспермия, астеноспермия, тератоспермия – у 157.

Обращало на себя внимание хотя и небольшое количество, всего 7 человек, с отсутствием сперматозоидов, но это семь трагедий. Перед супругами встал вопрос: «Что делать?». Картина вырисовывалась следующая: брать на усыновление ребёнка, развод и повторный брак женщины с фертильным партнёром, или...

В связи с полученными результатами, тогда же встал вопрос об искусственном оплодотворении спермой донора.

Литературная газета в 1969 году (№ 21) подняла дискуссию по гетерономному зачатию. Профессор П. В. Маненков немедленно выступил по этому вопросу в Казанском медицинском журнале [23], призывая врачей, юристов, философов, социологов к дискуссии.

Приведя примеры из США и Италии о судебных исках, он писал, что гетерономное зачатие: *«заслуживает большого внимания медицинской и юридической общественности, требует обсуждения и юридического оформления... в наших законах этот вопрос нужно решить положительно».*

И предложил свой вариант текста закона, в котором громко звучало: *«Врач имеет право... произвести искусственное оплодотворение семенем другого мужчины при согласии супругов... Ребёнок от такого зачатия является равноправным с другими детьми».*

Но люди не вечны. В 1974 году П. В. Маненков на 77-ом году своей жизни покинул сей мир, не

увидев ни закона об искусственном оплодотворении, ни экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Как известно, впервые в мире с помощью ЭКО, в 1978 году в Англии родилась Луиза Браун, в 1986 году в Советском Союзе – Елена Донцова, а в 2002 году в Казани – Полина.

Справка. В 1991 году, в Казани на базе консультации «Брак и семья» был создан Центр планирования семьи и репродукции в Казани. С 1995 года он является подразделением ГАУЗ Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан (МЗ РТ). Все годы Центром бессменно руководит Заслуженный врач Республики Татарстан, главный репродуктолог МЗ РТ Фирая Маратовна Сабирова.

В 1994 году была внедрена искусственная инсеминация спермой донора. 18 января 2002 года проведена первая программа ЭКО. 18 октября 2002 года в Казани родился первый ребенок (девочка - Полина). В настоящее время в Казани с успехом функционируют 8 центров ЭКО.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, изучение литературных источников показало, что у истоков научных исследований, предшествующих современному ЭКО, стоял русский врач, выпускник Петербургской военно-медицинской академии – В. С. Груздев. Этот приоритет особенно подчеркнул в 1959 году в своей диссертации крымский ученый Г. Н. Петров, изучая и разрабатывая современные принципы ЭКО.

В дальнейшем, работая в Казани, проф. В. С. Груздев определил направление в диагностике и лечении женского бесплодия, в том числе и использование искусственного оплодотворения. Его ученик, проф. П. В. Маненков широко осуществил на практике начинание В. С. Груздева, включая призыв к искусственному оплодотворению донорской спермой, за долго до внедрения ЭКО.

В завершение, перефразируя В. В. Маяковского, скажем, выражая уверенность, что Труд казанских учёных маленькими, но заметными Ручейками, влился в Океан мирового и отечественного Труда по разработке искусственного оплодотворения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

**Участие авторов.** Козлов Л. А. - идея, руководство и конформация материала; Сулима А. Н. - изучение первоисточника, контроль и организация публикации; Чикмарева К. А. - сбор и изучение первоисточников, формирование текста.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Груздев В. С. Автобиография. Сборник работ по акушерству и гинекологии, посвящённый профессору Викторину Сергеевичу Груздеву его учениками в 25-летие его врачебно-учёной деятельности. Петроград; 1917-1923.
2. Груздев В. С. Опыты с искусственным оплодотворением яиц млекопитающих. Врач. 1897;42:1199.
3. Груздев В. С. Взгляд на историю и современное состояние эмбриологии. Вестник знания. 1926;6:368-378.
4. Груздев В. С. Курс акушерства и женских болезней. Часть 1. Анатомия и физиология женского полового аппарата. М.; 1919.
5. Какушкин Н. М. В. С. Груздев – Опыты с искусственным оплодотворением яиц млекопитающих. Журнал акушерства и женских болезней. 1898;9:1087-1088.
6. Груздев В. С. Обзор важнейших работ по акушерству и гинекологии за 1897 г. Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии. 1899;VII(3-4):8-9.
7. Красовская О. В. Оплодотворение яйца кролика *in vitro*. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1934;13(2):327-342.
8. Серебровский А. С. Гибридизация животных. М.: Л.: Биомедгиз; 1935.
9. Литвинов В. В., Рыбалка А. Н., Сулима А. Н. Тернистый путь признания, или Четыре розы... вместо Нобелевской премии. М.: «Литтерра»; 2020.
10. Никитин А. И. Уже история... Проблемы репродукции. 1997;3(3):7-12.
11. Китаев Э. М. Из истории развития программы ЭКО в России. (Как все это начиналось...). М.: Свитчайлд-Медиа; 2007.
12. Маненков П. В. В. С. Груздев. 1866-1938. М.: Медгиз; 1952.
13. Козлов Л. А. Профессор Павел Васильевич Маненков. Казань: «МедДоК»; 2022.
14. Груздев В. С. Гинекология. Казань: Гос. изд-во Т.С.С.Р.; 1922.
15. Легенченко И. С. К технике определения проходимости фаллопиевых труб. Казанский медицинский журнал. 1925;1:45-52.
16. Груздев В. С. Труды 7 Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. Ленинград; 1927.
17. Лейбчик Ю. А. Продувание фаллопиевых труб в условиях грязелечения. Казанский медицинский журнал. 1929;5:37-42.
18. Маненков П. В., Лейбов С. В. Наш опыт лечения женского бесплодия путём оперативного восстановления прохождения фаллопиевых труб. Акушерство и гинекология. 1940;1:37-42.

19. Маненков П. В., Сызганова К. Н. Диагностика и систематическое лечение бесплодия у женщин. Труды КГМИ. 1948;2:55-60.

20. Сызганова К. Н. Лечение женского бесплодия. Киев: Здоров'я; 1971.

21. Васильева Е. Т. Об определении овуляции и её срока у женщин. Дис. ... канд. мед. наук. Казань; 1952.

22. Козлов Л. А., Автандилова А. А., Григорьева Г. И., Довгаль Е. П. О бесплодном браке по вине мужа. Казанский медицинский журнал. 1970;3:124-125.

23. Маненков П. В. Письмо в редакцию (о гетерономном зачатии). Казанский медицинский журнал. 1970;1:95.

#### REFERENCES

1. Gruzdev V. S. Autobiography. A collection of works on obstetrics and gynecology dedicated to Professor Victorin Sergeevich Gruzdev by his students on the 25th anniversary of his medical and scientific activity. Petrograd; 1917-1923.

2. Gruzdev V. S. Experiments with artificial insemination of mammalian eggs. Doctor. 1897;42:1199.

3. Gruzdev V. S. A look at the history and current state of embryology. Bulletin of Knowledge. 1926;6:368-378.

4. Gruzdev V. S. Course of obstetrics and women's diseases. Part 1. Anatomy and physiology of the female genital apparatus. M.; 1919.

5. Kakushkin N. M. V. S. Gruzdev – Experiments with artificial insemination of mammalian eggs. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 1898;9:1087-1088.

6. Gruzdev V. S. Review of the most important works on obstetrics and gynecology for 1897. Russian Archive of Pathology, Clinical medicine and Bacteriology. 1899;VIII(3-4):8-9.

7. Krasovskaya O. V. Fertilization of rabbit eggs in vitro. Archive of Anatomy, Histology and Embryology. 1934;13(2):327-342.

8. Serebrovsky A. S. Hybridization of animals. M.: L.: Biomedgiz; 1935.

9. Litvinov V. V., Rybalka A. N., Sulima A. N. The thorny path of recognition, or Four roses ... instead of the Nobel Prize. M.: «Litterra»; 2020.

10. Nikitin A. I. Already history... Reproduction problems. 1997;3(3):7-12.

11. Kitaev E. M. From the history of the development of the IVF program in Russia. (How it all started ...). Moscow: Sweetchild-Media; 2007.

12. Manenkov P. V. V. S. Gruzdev. 1866-1938. Moskwa: Medgiz; 1952.

13. Kozlov L. A. Professor Pavel Vasilyevich Manenkov. Kazan: «MeDDoK»; 2022.

14. Gruzdev V. S. Gynecology. Kazan: State Publishing House of T.S.S.R.; 1922.

15. Legenchenko I. S. On the technique of determining the patency of fallopian tubes. Kazan Medical Journal. 1925;1:45-52.

16. Gruzdev V. S. Proceedings of the 7th All-Union Congress of Obstetricians and Gynecologists. Leningrad; 1927.

17. Leibchik Yu. A. Blowing of fallopian tubes in mud treatment conditions. Kazan Medical Journal. 1929;5:37-42.

18. Manenkov P. V., Leibov S. V. Our experience in the treatment of female infertility by surgical restoration of the passage of the fallopian tubes. Obstetrics and gynecology. 1940;1:37-42.

19. Manenkov P. V., Syzganova K. N. Diagnosis and systematic treatment of infertility in women. Proceedings of the KGMI. 1948;2:55-60.

20. Syzganova K. N. Treatment of female infertility. Kiev: Zdorov'ya; 1971.

21. Vasilyeva E. T. On the definition of ovulation and its term in women. Dis. ... candidate of medical Sciences. Kazan; 1952.

22. Kozlov L. A., Avtandilova A. A., Grigorieva G. I., Dovgal E. P. About a barren marriage caused by her husband. Kazan Medical Journal. 1970;3:124-125.

23. Manenkov P. V. Letter to the editor (on heteronomous conception). Kazan Medical Journal. 1970;1:95.



## ВИТАМИН Д И МАГНИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Абрамова Т. Г., Федосеева В. М., Саенко Ю. С.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Институт «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Абрамова Татьяна Григорьевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: tanagri@ukr.net

**For correspondence:** Tatiana G. Abramova, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: tanagri63@gmail.com

### Information about authors:

Abramova T. G., <https://orcid.org/0009-0002-2605-8860>

Fedoseeva V. M., <http://orcid.org/0000-0002-6638-1673>

Saenko J. S., <http://orcid.org/0000-0002-5304-6112>

### РЕЗЮМЕ

Постковидный синдром – состояние, которое характеризуется развитием симптомов COVID-19 в течение или после заболевания и длится более 12 недель. Одним из наиболее важных аспектов этого синдрома является возникающий дисбаланс витаминов и микроэлементов, в частности, витамина Д и магния, которые играют ведущую роль в реализации множества клеточных процессов и межклеточных взаимодействий. Патогенез этих нарушений связан с тропностью возбудителя COVID-19 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2, который экспрессируется клетками различных органов. При взаимодействии с данными рецепторами вирус индуцирует развитие структурных и обменных нарушений, что в итоге вызывает длительное течение астении, когнитивных и психических нарушений на фоне COVID-19. Недостаток ионов магния может дополнительно приводить к развитию гипокалиемии и гипокальциемии, что усугубляет степень расстройства гомеостаза организма. На данный момент единых клинических рекомендаций по лечению постковидного синдрома не существует, однако основные принципы, основанные на опыте реабилитации пациентов после близких по проявлениям патологий, применяются на практике. Главную роль в борьбе с осложнениями COVID-19 играет система физической и психологической реабилитации, соблюдение режима дня и питания, регулярные прогулки на свежем воздухе, психофизические занятия и контроль веса. Для медикаментозной коррекции электролитного баланса предложено применение комбинации препаратов калия и магния, которая активизирует анаболические процессы и оказывает протективное действие на работу миокарда.

**Ключевые слова:** постковидный синдром, магний, витамин Д, гомеостаз, гипомagneмия.

## VITAMIN D AND MAGNESIUM IN THE TREATMENT OF POST-COVID SYNDROME

Abramova T. G., Fedoseeva V. M., Saenko J. S.

Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Post-COVID syndrome is a condition that can occur in patients with COVID-19 during or after illness and lasts more than 12 weeks. One of the most important aspects of this syndrome is the manifestation of an imbalance of vitamins and microelements, in particular, vitamin D and magnesium, which play a leading role in the implementation of cellular processes and intercellular interactions. The pathogenesis is associated with the affinity of the COVID-19 pathogen to angiotensin-converting enzyme 2 receptors, which is expressed by cells of various organs. When encountering these receptors, the virus induces the development of structural and metabolic events, which ultimately causes a tendency to develop asthenia, cognitive and frequency encounters against the background of COVID-19. The lack of magnesium ions can additionally lead to the development of hypokalemia and hypocalcemia, which exacerbates the degree of disorder of the body's homeostasis. At the moment, there are no single manifestations observed for the manifestation of post-COVID syndrome, however, the basic principles based on the experience of treating patients after pathologies similar in manifestation are applied in practice. The main role in the fight against the complications of COVID-19 is played by physical and psychological dependence, adherence to the daily regime and nutrition, regular walks in the fresh air, psychophysical exercises and weight control. For medical correction of electrolyte balance, it is recommended to use potassium and magnesium, which activate anabolic processes and exhibit a protective effect on the work of the heart.

**Key words:** post-COVID syndrome, magnesium, vitamin D, homeostasis, hypomagnesemia.

Первые упоминания о распространении новой коронавирусной инфекции появились в декабре 2019 г. в г. Ухань, КНР [1].

По данным ВОЗ от февраля 2020 г., время от начала заболевания до клинического выздоровле-

ния в легких случаях составляло около 2 недель, при тяжелой форме болезни от 3 до 6 недель [2]. Однако по мере изучения патогенеза и вариантов лечения новой коронавирусной инфекции выяснилось, что некоторые симптомы могут со-

храняться на протяжении нескольких недель, месяцев и даже лет. Таким образом, это явление было определено как «постковидный синдром» (ПКС) — состояние, при котором симптомы, развивающиеся в течение или после заболевания COVID-19, продолжают более 12 недель. ПКС также получил официальный статус болезни и обозначен как «post-COVID-19 condition» под кодом U09.9 в новой редакции Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Пациенты, страдающие легкой степенью постковидного синдрома, предъявляют жалобы на утомляемость, общую слабость, небольшие проблемы со сном. Более тяжелая степень данного заболевания проявляется болью в мышцах, суставах, головными болями, сердцебиениями, перебоями в работе сердца и серьезными нарушениями сна. При выраженной степени ПКС отмечаются когнитивные и психические расстройства, тахикардия, чувство неполного вдоха, одышка, трудности с засыпанием [3]. Для всех степеней проявления постковидного синдрома характерны также аносмия, агевзия, головная боль, ринорея, продуктивный кашель, нарушение работы всех органов и систем и в первую очередь функций сердечно-сосудистой и пищеварительной систем [4].

Наряду с большим количеством местных и системных нарушений гомеостаза организма при развитии COVID-19, может появиться также дисбаланс витаминов и макроэлементов как результат нарушений электролитного баланса. Наиболее значимыми для организма в данном случае являются снижение концентрации магния и витамина Д в плазме крови. Вероятно, они снижают интенсивность воспалительной реакции, протекающей при COVID-19. Питание с достаточным содержанием магния особенно важно для пациентов с цитокиновым штормом и гипокалиемией. Связь между этими показателями пока изучена недостаточно [5]. Витамин Д играет важную роль в метаболизме макроэлементов, в том числе и магния, как за счет стимуляции их всасывания в кишечнике, так и за счет предотвращения почечной экскреции. В свою очередь, дефицит магния также может нарушать статус витамина Д. Постоянный мониторинг содержания в организме магния и витамина Д и их восполнение усиливает иммунную устойчивость и снижает заболеваемость пациентов. Необходимо учитывать возможность данных отклонений для выбора грамотной схемы лечения COVID-19 [6].

#### **Роль магния и витамина Д в поддержании гомеостаза организма.**

Магний – второй (после калия) по распространенности внутриклеточный катион, который содержится в большинстве цельных продуктов, например, в зеленых листовых овощах, цельных

зернах, картофеле, орехах и бобовых [7]. Он также является кофактором или активатором более 600 ферментов [8]. Магний необходим для реализации сотен клеточных процессов, в том числе и для производства энергии, синтеза ДНК, РНК и белков, контроля клеточного цикла, поэтому является важным фактором пролиферации и выживаемости клеток. Этот катион также участвует в межклеточном обмене ионов кальция и калия, что важно для реализации нейронной активности и мышечных сокращений. При дефиците магния отмечаются снижение уровня 1,25-дигидроксивитамина Д<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>Д<sub>3</sub>), что играет роль при магний-зависимом витамине Д резистентном рахите. В этом случае дополнительное введение в организм только одного витамина Д может быть недостаточным для устранения дефектов минерализации костей, требуется еще и дополнительный прием магния.

Физиологическим антагонистом магния в клетках является кальций, поскольку эти металлы — двухвалентные катионы, а соотношение Mg/Ca влияет на активность кальций-зависимых АТФаз и белков-транспортеров кальция. Поэтому даже небольшие колебания концентрации магния могут нарушать кальциевые сигнальные пути или индуцировать токсичность кальция [9]. Как магний, так и кальций всасываются в кишечнике и депонируются в костях, встраиваясь в костный матрикс и способствуя поддержанию прочности костной ткани [10]. Содержание магния в костях составляет около 60 % от его общего содержания в организме, в сыворотке крови при этом содержится менее 1 % магния [8]. Избыток магния и неабсорбированный в кишечнике магний выводится с мочой и калом.

Следует отметить, что абсорбция Mg не пропорциональна его потреблению, но она отражает уровень магния в тонком кишечнике: когда уровень магния в тонком кишечнике низкий, активный транспорт усиливает абсорбцию в кишечнике [11]. Однако уровень магния в сыворотке крови в основном зависит от его экскреции с мочой. В почечных клубочках происходит реабсорбция 95 % сывороточного Mg, 3-5 % секретруется в мочу и выводится из организма. Процессы реабсорбции и секреции могут подвергаться значительным изменениям при дефиците магния или его чрезмерном потреблении [10].

Витамин Д – общее название группы секостероидов, содержащихся в некоторых продуктах питания, например, в молоке, яичных желтках, печени, мясном и рыбьем жире. Витамин Д также может образовываться в коже под воздействием солнечных лучей и имеет решающее значение для усвоения организмом кальция, оптимальный баланс которого жизненно важен для выживания

клеток, а также для здоровья костной ткани. Исследования, проведенные за последние 20 лет, продемонстрировали прямую взаимосвязь между концентрацией 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в крови и исходом некоторых хронических заболеваний [12].

Перенос витамина D в организме осуществляется с помощью витамин D связывающего белка (ВДБ). В печени фермент CYP2R1 гидроксилирует витамин до 25(OH)D – основной циркулирующей формы витамина D. Он и является индикатором снабженности организма витамином D [13]. Впоследствии с помощью ВДБ 25(OH)D переносится в почки, где с участием фермента CYP27B1 гидроксилируется в биологически активную форму витамина D – 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>).

Дефицит витамина, который из-за его высокой распространенности в настоящее время признан глобальной проблемой здравоохранения [14], в первую очередь негативно отражается на кальциево-фосфатном обмене и минеральной плотности костной ткани (МПКТ). При нормальном функционировании систем организма витамин D способствует всасыванию кальция в кишечнике, поэтому недостаток витамина влечет за собой повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), который стабилизирует уровень кальция в крови за счет его вымывания из костной ткани. ПТГ повышает активность остеокластов и таким образом обуславливает снижение МПКТ, развитие остеопении и остеопороза. Мутации гена, кодирующего фермент CYP27B1, могут вызвать дефицит витамина D из-за невозможности образования активной формы витамина. Дефицит биологически активного витамина D может послужить причиной рахита I типа и миопатии [13; 15].

Патогенез недостатка витаминов и макроэлементов при постковидного синдрома.

Имеется большое количество патогенетических гипотез проявлений постковидного синдрома, но все они не доказаны. На сегодняшний день основной признается теория о том, что ведущую роль в механизме патогенного влияния вируса SARS-CoV-2 на обмен магния и баланс витамина D играет гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система — основная система в реализации стресс-реакции. Расстройство ее функций при воздействии различных факторов приводит к нарушению электролитного обмена с избыточной экскрецией через почки магния и калия и, как следствие, развитие гипокалиемии и гипوماгнемии [3].

Возбудитель COVID-19 обладает тропностью к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), который экспрессируется эндотелиоцитами сосудов, нейронами, глиальными клетками, дыхательным эпителием, паренхимой

легких, почками, тонким кишечником. При взаимодействии с этими рецепторами вирус индуцирует развитие эндотелиита с увеличением проницаемости стенки сосудов, обменные нарушения, что индуцирует длительное течение астении, когнитивных и психических нарушений на фоне COVID-19. В условиях расстройства функции эндотелия повышение синтеза тромбосана увеличивает агрегационную способность тромбоцитов, снижает церебральную перфузию из-за нарушения микроциркуляции, что также может способствовать развитию астении и когнитивных нарушений, как основных проявлений ПКС [16].

Гипомагниемия способствует снижению внутриклеточной концентрации калия за счет нарушения функции Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы и потере калия почками. Почечный наружный медуллярный калиевый канал увеличивает секрецию калия в дистальных отделах почечных канальцев. Дефицит магния у пациентов в критическом состоянии может привести к гипокальциемии, сопровождающейся тяжелыми расстройствами сердечно-сосудистой и нервно-мышечной систем [5].

Электролитные нарушения могут также возникать как побочные эффекты при применении лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции – глюкокортикоидов (ГК) и антимикробных препаратов. ГК способствуют развитию гипокалиемии за счет активации Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы в скелетных мышцах и перемещения внеклеточного калия внутрь клеток [3]. В исследовании Rehan H. S. [17] антибиотические препараты индуцировали ятрогенную гипокалиемию в 47,5 % случаев.

#### Лечение ПКС.

На данный момент общепринятых клинических рекомендаций по лечению постковидного синдрома нет, но проявления неспецифического характера, которые не исчезают после купирования симптомов инфекционного заболевания и вызывают снижение работоспособности и качества жизни у большинства пациентов, определяют потребность в единых установках по реабилитации. Однако основные принципы, основанные на опыте реабилитации пациентов после инфекций, инсульта и других заболеваний, применяются на практике. Потребление богатых питательными веществами продуктов имеет решающее значение для поддержания сопротивляемости иммунной системы [2].

Терапия ПКС определяется особенностями состояния конкретного пациента – выраженностью дыхательной и сердечной недостаточности, хронической болезни почек, и др., наличием признаков воспалительной реакции, болей в костно-мышечной системе, утомляемости, проблем в интеллектуальной и психоэмоциональной сферах.

Возможно, в ближайшем будущем для патогенетической терапии постковидного синдрома будут применяться лекарственные средства, тормозящие развитие фиброза (проходящие 2–3-ю фазы клинических испытаний в онкологии, включая ингибиторы ТФР- $\beta$ , ингибитор ангиокиназ нинтеданиб), а также препараты, подавляющие аутоиммунное воспаление [18].

Для некоторой части пациентов, особенно при наличии признаков надпочечниковой недостаточности, может оказаться полезным использование небольших доз глюкокортикоидов. При развитии мультисистемного воспалительного синдрома имеются показания для использования внутривенного иммуноглобулина, глюкокортикоидов, иммуносупрессивных препаратов и антикоагулянтов [19].

Стойкая скелетно-мышечная боль, в т. ч. вызванная обострениями хронических ревматических заболеваний и неврологическими нарушениями, а также реактивным постковидным артритом, требует назначения анальгетиков, а также антидепрессантов и антиконвульсантов. Здесь важно отметить, что опасения в отношении применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в период пандемии COVID-19 во многом рассеяны последними эпидемиологическими исследованиями.

Без сомнений, ведущее значение для борьбы с осложнениями COVID-19 имеет этапная система физической и психологической реабилитации, включающая дозированное повышение физической активности, аэробные упражнения, регулярные прогулки на свежем воздухе, психофизические занятия и контроль веса. Необходимы специальные образовательные циклы для пациентов, рациональная психотерапия и система социальной поддержки, особенно для пациентов со стойкими функциональными нарушениями, психоэмоциональными и интеллектуально-мнестическими проблемами [20; 21].

Перед назначением медикаментозной терапии пациентам с ПКС важно тщательно оценить их состояние для исключения осложнений коронавирусной инфекции.

Уже в остром периоде инфекции начинается реабилитация, направленная на уменьшение одышки и психологическую поддержку пациента. После стабилизации состояния разрабатывается персональная реабилитационная программа, включающая дыхательную, сердечно-сосудистую, физическую, когнитивную и психологическую реабилитацию, а также мероприятия по улучшению бытовой и профессиональной адаптации пациента. Параллельно также проводится мониторинг деятельности сердечно-сосудистой

и дыхательной систем, температуры тела и сатурации [2].

С учетом значимости дефицита ионов магния и витамина Д в патогенезе коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, одним из направлений лечения является коррекция электролитного баланса. Рациональным подходом к терапии в этом случае является назначение комбинации препаратов калия и магния.

Механизм их действия связан с проведением ионов через мембраны клеток за счет способности повышать проницаемость мембран для  $K^+$  и  $Mg^{2+}$ . Он является важным компонентом клеточного метаболизма и активно участвует в синтезе АТФ в цикле Кребса, активизирует анаболические процессы, оказывает протективное действие на работу миокарда, сочетает в себе качества антиаритмиков 1 класса (оказывает мембраностабилизирующее действие) и 4 класса (выступает как антагонист кальция) [3].

Таким образом, данные о постковидном синдроме до сих пор остаются противоречивыми. Это может быть связано с его множественными симптоматическими проявлениями и патофизиологией. Проявления постковидного синдрома и дефицита магния и витамина Д неспецифичны и часто остаются нераспознанными. Однако их влияние на качество жизни и на прогноз, в том числе у пациентов с полиморбидной патологией, определяет необходимость своевременной диагностики и коррекции этих состояний.

Сейчас уже очевидно, пандемия принесла волну нового хронического, инвалидизирующего состояния, называемого постковидным синдромом, которое заслуживает серьезного внимания научного и медицинского сообщества, дальнейших углубленных исследований в этом направлении.

На наш взгляд, добавление витамина Д и Mg уже на ранней стадии COVID-19 или в качестве профилактического средства у групп риска, может значительно уменьшить число тяжелых осложнений при данной патологии и улучшить качество жизни пациентов и, в первую очередь, пациентов с коморбидной патологией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

**Funding.** This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
2. Хасанова Д. Р., Житкова Ю. В., Васкаева Г. Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):93-98. doi:10.14412/2074-2711-2021-3-93-98.
3. Эбзеева Е. Ю., Остроумова О. Д., Кроткова И. Ф., Миронова Е. В., Романовский Р.Р. Дефицит электролитов на фоне новой коронавирусной инфекции и постковидного астенического синдрома. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2021; 5(5): 245-51. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-5-245-251>.
4. Авдей Г. М. Постковидный синдром. *Рецепт*. 2021;24(1):114-21. doi:10.34883/PI.2021.24.1.010.
5. Wallace T. C. Combating COVID-19 and Building Immune Resilience: A Potential Role for Magnesium Nutrition? *Journal of the American College of Nutrition*. 2020:1-9. doi:10.1080/07315724.2020.1785971.
6. Van Kempen T. A. T. G., Deixler E. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19. *Translational Physiology*. 2021:E2-6. doi:10.1152/ajpendo.00474.2020.
7. Erem S., Atfi A., Razzaque M. S. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2019;193. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105400.
8. Razzaque M. S. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients*. 2018;10(12). doi:10.3390/nu10121863.
9. Suliburska J., Harahap I.A., Skrypnik K., Bogdański P. The Impact of Multispecies Probiotics on Calcium and Magnesium Status in Healthy Male Rats. *Nutrients*. 2021;13(10): 3513. doi:10.3390/nu13103513.
10. Song Y., Xu L., Jin X., Chen D., Jin X., Xu G. Effect of calcium and magnesium on inflammatory cytokines in accidentally multiple fracture adults: A short-term follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(1):e28538. doi:10.1097/MD.00000000000028538.
11. Pludowski P., Holick M. F., Grant W. B., Konstantynowicz J., Mascarenhas M. R., Haq A., Povorozyuk V., Balatska N., Barbosa A. P., Karonova T., Rudenka E., Misiorowski W., Zakharova I., Rudenka A., Łukaszkiwicz J., Marcinowska-Suchowierska E., Łaszcz N., Abramowicz P., Bhattoa H. P., Wimalawansa S. J. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;175:125-135. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
12. Brancaccio M., Mennitti C., Cesaro A., Fimiani F., Vano M., Gargiulo B., Caiazza M., Amodio F., Coto I., D'Alicandro G., Mazzaccara C., Lombardo B., Pero R., Terracciano D., Limongelli G., Calabrò P., D'Argenio V., Frisso G., Scudiero O. The Biological Role of Vitamins in Athletes' Muscle, Heart and Microbiota. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(3):1249. doi:10.3390/ijerph19031249.
13. Godala M., Sewerynek E., Maślach D., Krzyżak M., Gaszyńska E. Resting Metabolic Rate in Women with Endocrine and Osteoporotic Disorders in Relation to Nutritional Status, Diet and 25(OH)D Concentration. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(5):3118. doi:10.3390/ijerph19053118.
14. Новікова В. Вітамін D + магній: розумний дует для здоров'я кісткової тканини і не тільки. 2021;20(513):68-69.
15. Остроумова Т. М., Остроумова О. Д., Эбзеева Е. Ю., Араблинский Н. А. Астения и когнитивные нарушения на фоне перенесенного COVID-19. Возможности препарата Актвегин в их коррекции. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;1:28-34. doi:10.47407/kr2021.2.1.00035.
16. Singh R. H., Hotha P. Antimicrobial Agents-induced Hypokalemia: A Possible Causality Association. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2019;23(4):175-177. doi:10.5005/jpjournals-10071-23148.
17. Oronsky B., Larson C., Hammond T. C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021;20:1-9. doi:10.1007/s12016-021-08848-3.
18. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021; 27(4): 601-615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.
19. Каратеев А. Е., Амирджанова В. Н., Насонов Е. Л., Лиля А. М., Алексеева Л. И., Погожева Е. Ю., Филатова Е. С., Нестеренко В. А. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59(3):255-62. doi:10.47360/1995-4484-2021-255-262.
20. Candan S .A., Elibol N., Abdullahi A. Consideration of prevention and management of long-term consequences of post-acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19. *Physiotherapy*

Theory and Practice. 2020; 36(6): 663-68. <https://doi.org/10.1080/09593985.2020.1766181>.

21. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*. 2021;53(10):737-54. doi:10.1080/23744235.2021.1924397.

#### REFERENCES

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382(8): 727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
2. Hasanova D. R., Zhitkova Ju. V., Vaskaeva G. R. Postkovidnyj sindrom: obzor znanij o patogeneze, nejropsihiatricheskijh projavlenijah i perspektivah lechenija. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. 2021;13(3):93-98. doi:10.14412/2074-2711-2021-3-93-98. (In Russ.).
3. Jebzeeva E. Ju., Ostroumova O. D., Krotkova I. F., Mironova E. V., Romanovskij R. R. Deficit jelektrolitov na fone novoj koronavirusnoj infekcii i postkovidnogo astenicheskogo sindroma. *Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie*. 2021;5(5):245-51. doi:10.32364/2587-6821-2021-5-5-245-251. (In Russ.).
4. Avdej G. M. Postkovidnyj sindrom. *Recept*. 2021;24(1):114-21. doi:10.34883/PI.2021.24.1.010. (In Russ.).
5. Wallace T. C. Combating COVID-19 and Building Immune Resilience: A Potential Role for Magnesium Nutrition? *Journal of the American College of Nutrition*. 2020;1-9. doi:10.1080/07315724.2020.1785971.
6. Van Kempen T. A. T. G., Deixler E. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19. *Translational Physiology*. 2021:E2-6. doi:10.1152/ajpendo.00474.2020.
7. Erem S., Atfi A., Razzaque M.S. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2019;193. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105400.
8. Razzaque M. S. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients*. 2018;10(12). doi:10.3390/nu10121863.
9. Suliburska J., Harahap I.A., Skrypnik K., Bogdański P. The Impact of Multispecies Probiotics on Calcium and Magnesium Status in Healthy Male Rats. *Nutrients*. 2021;13(10): 3513. doi:10.3390/nu13103513.
10. Song Y., Xu L., Jin X., Chen D., Jin X., Xu G. Effect of calcium and magnesium on inflammatory cytokines in accidentally multiple fracture adults: A short-term follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(1):e28538. doi:10.1097/MD.00000000000028538.
11. Pludowski P., Holick M. F., Grant W. B., Konstantynowicz J., Mascarenhas M. R., Haq A., Povoroznyuk V., Balatska N., Barbosa A. P., Karonova T., Rudenka E., Misiorowski W., Zakharova I., Rudenka A., Łukaszkiwicz J., Marcinowska-Suchowierska E., Łaszcz N., Abramowicz P., Bhattoa H. P., Wimalawansa S. J. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;175:125-135. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
12. Brancaccio M., Mennitti C., Cesaro A., Fimiani F., Vano M., Gargiulo B., Caiazza M., Amodio F., Coto I., D'Alicandro G., Mazzaccara C., Lombardo B., Pero R., Terracciano D., Limongelli G., Calabrò P., D'Argenio V., Frisso G., Scudiero O. The Biological Role of Vitamins in Athletes' Muscle, Heart and Microbiota. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(3):1249. doi:10.3390/ijerph19031249.
13. Godala M., Sewerynek E., Maślach D., Krzyżak M., Gaszyńska E. Resting Metabolic Rate in Women with Endocrine and Osteoporotic Disorders in Relation to Nutritional Status, Diet and 25(OH)D Concentration. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(5):3118. doi:10.3390/ijerph19053118.
14. Novikova V. Vitamin D + magnij: rozumnij duet dlja zdorov'ja kistkovoï tkanini i ne til'ki. 2021;20(513):68-69. (In Russ.).
15. Ostroumova T. M., Ostroumova O. D., Jebzeeva E. Ju., Arablinskij N. A. Astenija i kognitivnye narushenija na fone perenesennogo COVID-19. Vozmozhnosti preparata Aktovegin v ih korrekcii. *Klinicheskij razbor v obshhej medicine*. 2021;1:28-34. doi:10.47407/kr2021.2.1.00035. (In Russ.).
16. Singh R. H., Hotha P. Antimicrobial Agents-induced Hypokalemia: A Possible Causality Association. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2019; 23(4): 175–177. doi:10.5005/jpjournals-10071-23148.
17. Oronsky B., Larson C., Hammond T. C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021;20:1-9. doi:10.1007/s12016-021-08848-3.
18. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021;27(4):601-615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.

19. Karateev A. E., Amirdzhanova V. N., Nasonov E. L., Lila A. M., Alekseeva L. I., Pogozheva E. Ju., Filatova E. S., Nesterenko V. A. «Postkovidnyj sindrom»: v centre vnimanija skeletno-myshechnaja bol'. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2021;59(3): 255–62. doi:10.47360/1995-4484-2021-255-262. (In Russ.).
20. Candan S. A., Elibol N., Abdullahi A. Consideration of prevention and management of long-term consequences of post-acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19. Physiotherapy Theory and Practice. 2020;36(6):663-68. doi:10.1080/09593985.2020.1766181.
21. Yong S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infectious Diseases. 2021;53(10):737-54. doi:10.1080/23744235.2021.1924397.

## ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АБДОМИНОПТОЗА И ГРЫЖ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ: КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА

Фоломеева Л. И., Ильченко Ф. Н.

Кафедра хирургии №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Ильченко Федор Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии №2 Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ilchenko5252@mail.ru

**For correspondence:** Fedor N. Ilchenko, MD, Department of surgery №2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: ilchenko5252@mail.ru

### Information about authors:

Folomeeva L. I., <http://orcid.org/0000-0002-0134-7183>

Ilchenko F. N., <http://orcid.org/0000-0003-3703-6595>

### РЕЗЮМЕ

Проведен анализ литературных данных о факторах, определяющих эффективность и безопасность применения методов хирургической коррекции абдоминоптоза и грыжи передней брюшной стенки после бариатрических операций. Отмечена эволюция хирургических критериев и отбора пациентов для выполнения абдоминопластики и лечения рецидивов грыж передней брюшной стенки. Отмечено использование техники «vest over pants», для которой характерен ряд преимуществ по сравнению с типичной процедурой абдоминопластики с надлобковым разрезом, которая применяется при небариатрических вмешательствах. Проанализированы факторы риска и осложнения, возникающие при абдоминоптозе после бариатрической хирургии, описаны особенности проведения хирургических пластических операций при абдоминоптозе и грыжах передней брюшной стенки. Указано на необходимость учета величины индекса массы тела и сопутствующих заболеваний у пациентов, которые после бариатрических операций нуждаются в хирургической коррекции абдоминоптоза и грыжи передней брюшной стенки. Сделан вывод о необходимости выработки единых подходов к хирургическому лечению и профилактике послеоперационного рубцевания после выполнения бариатрических вмешательств.

**Ключевые слова:** абдоминоптоз, абдоминопластика, герниопластика, грыжи передней брюшной стенки, бариатрическая хирургия, серома

## FEATURES OF SURGICAL TREATMENT OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL ABDOMINOPTOSIS AND HERNIAS AFTER BARIATRIC INTERVENTIONS: EFFICACY CRITERIA AND RISK FACTORS

Folomeeva L. I., Ilchenko F. N.

Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The analysis of literature data on the factors that determine the effectiveness and safety of the methods of surgical correction of abdominoptosis and hernia of the anterior abdominal wall after bariatric surgery was carried out. It is noted the evolution of surgical criteria and selection of patients for anterior abdominal wall abdominoplasty and treatment of recurrent hernias is noted. The use of the "vest over pants" technique is noted, which is characterized by a number of advantages compared to the typical procedure of abdominoplasty with a suprapubic incision, which is used for non-bariatric interventions. The risk factors and complications that occur in abdominoptosis after bariatric surgery are analyzed, and the features of surgical plastic surgery for abdominoptosis and hernias of the anterior abdominal wall are described. It is indicated that it is necessary to take into account the value of the body mass index and comorbidities in patients who, after bariatric surgery, need surgical correction of abdominoptosis and hernia of the anterior abdominal wall. It is concluded that it is necessary to develop unified approaches to surgical treatment and prevention of postoperative scarring after bariatric interventions.

**Key words:** abdominoptosis, abdominoplasty, hernioplasty, hernia of the anterior abdominal wall, bariatric surgery, seroma

В последние десятилетия ожирение стало всемирной проблемой, затрагивающей преимущественно население экономически развитых стран, почти две трети жителей которых и являются страдают избыточным весом или ожире-

нием [1; 2]. С этой патологией связана высокая частота сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, сахарного диабета (СД), бронхиальной астмы, дегенеративных заболеваний суставов, сексуальной дисфункции [2-4].



Активное внедрение в клиническую практику методов лечения ожирения, основанных на изменении питания и образа жизни, а также стандартной медикаментозной терапии, характеризуется в долгосрочной перспективе весьма низкой эффективностью, что в свою очередь стимулировало разработку хирургических подходов, в частности бариатрической хирургии [1; 3]. Бариатрические процедуры строго рекомендованы к применению у пациентов с патологическим ожирением, то есть при индексе массы тела (ИМТ) 40 кг/м<sup>2</sup> или 35 кг/м<sup>2</sup> при наличии сопутствующих заболеваний [5-8]. Одним из последствий выполнения такого рода вмешательств является послеоперационная деформация передней брюшной стенки, которая проявляется, как правило, в виде абдоминоптоза, либо грыжи передней брюшной стенки. Совершенствование инструментов, используемых при выполнении операций, и техники вмешательств может в определенной степени снизить риск рубцевания, а также образования грыж передней брюшной стенки [3], до настоящего времени не выработано единого мнения об оптимальной технике послеоперационной гернио- и абдоминопластики, хирурги нередко полагаются на собственный опыт, а не на результаты клинических исследований (КИ) [9].

Основные сложности при сравнении результатов применения различных методов хирургического лечения абдоминоптоза и грыжи передней брюшной стенки обусловлены неоднородностью профиля пациентов, различиями размеров и сложности грыж и анатомических областей, подлежащих коррекции, а также отсутствием стандартизации подходов к анализу результатов после выполнения гернио- и абдоминопластики [4; 10].

Таким образом, актуальной проблемой является разработка и совершенствование технологий хирургического лечения абдоминоптоза и грыжи передней брюшной стенки.

Целью работы является анализ литературных данных о факторах, определяющих эффективность и безопасность применения методов хирургической коррекции абдоминоптоза и грыжи передней брюшной стенки после бариатрических операций.

Одним из нерешенных вопросов стандартной абдоминопластики является локализация доступа, поскольку выполняемый поперечный разрез зависит от оценки хирургом степени избыточности, эластичности и толщины тканей. В дальнейшем это нередко приводит к ряду осложнений: чрезмерному натяжению брюшной стенки, гипертрофии и смещении рубца, некрозу кожи. При выполнении глубокого разреза и отделении лоскута кожи с подкожной клетчаткой большой площади эта поверхность может подвергаться значитель-

ной контаминации, что способствует возникновению инфекционных осложнений [3; 5].

Вариабельность клинических проявлений деформации контуров передней брюшной стенки, обусловленных ее различными топографо-анатомическими характеристиками и их изменениями, как правило, требует дифференцированного подхода к выбору тактики хирургического лечения. Безусловно, на выбор методов лечения влияет наличие растяжек, послеоперационных рубцов либо степень эластичности кожного покрова [2-4].

Эволюция методов абдоминопластики способствовала повышению эффективности и безопасности результатов используемых подходов. В частности, была предложена техника «vest over pants» («жилет поверх штанов»), для которой характерен ряд преимуществ по сравнению с типичной процедурой абдоминопластики с надлобковым разрезом, которая применяется при небариатрических вмешательствах [11; 12].

Хирургическое лечение послеоперационной грыжи включает следующие этапы: выявление грыжевого мешка, вправление содержимого и закрытие дефекта. При выполнении пластики послеоперационных грыж применяются такие варианты вмешательств, как техника установки имплантатов, наложение простых швов и ретро-мускулярная техника (РМТ). В первом случае используются сетчатые имплантаты, которые фиксируются по краям дефекта брюшной стенки над передним влагалищем прямой мышцы живота [10; 13; 14].

Наложение простого шва без использования сетчатого имплантата использовалось в качестве стандартного метода лечения до 1990-х гг. Однако вследствие высокой частоты рецидивов по результатам большого количества КИ было рекомендовано отказаться от применения этой техники при дефектах, площадь которых превышает 5 см<sup>3</sup> [9].

Эндоскопическая коррекция диастаза прямых мышц живота подразумевает рассечение тканей между прямой мышцей и задним влагалищем прямой мышцы живота для размещения подкладываемого имплантата. Некоторые авторы рассматривают эту операцию как стандартную и сравнивают с ее результатами эффективность других методов хирургического лечения, особенно при сложных послеоперационных грыжах [14].

В отношении пластики с использованием сетчатых имплантатов до настоящего времени ведутся дискуссии о преимуществах как самого метода, так и различных изделий, при этом практически отсутствуют данные сравнительных исследований результатов применения этого метода с другими вариантами вмешательств [10; 15].

Оценка результатов операции. Общеизвестно, что удаление избытков тканей при выполне-

нии абдоминопластики приводит к улучшению самочувствия пациента, внешнего вида, психологического состояния, а также повышению его социальной самооценки [6; 16]. Однако частота осложнений у пациентов, перенесших бариатрическую операцию, колеблется от 20 до 66% [6-8].

В последнее время в качестве важнейших критериев эффективности хирургического лечения рассматриваются степень выраженности болевого синдрома и уровень послеоперационного качества жизни [17-19]. В работе Nassif A. T. et al. (2020) авторы сравнивали результаты применения трех методов лечения послеоперационных грыж, образовавшихся вследствие выполнения открытой бариатрической операции. Пациенты, перенесшие инцизионную герниопластику, были разделены на три группы: техника «onlay» была применена в ходе вмешательства у 89 пациентов первой группы, простой шов был наложен 100 пациентам второй группы (n=100), в третью группу были включены 74 пациента, которых оперировали с помощью ретромулярной техники [5].

Было установлено, что при использовании техники «onlay» отмечалась более высокая, чем в других группах, частота серомы (28,89%) и необходимость установки дренажа (55,56%). Показано, что использование простой техники наложения швов требует больше времени, при этом длительность госпитализации пациентов данной группы составила 2,86 дня. Уровень качества жизни был ниже у пациентов, которых оперировали с помощью ретромулярной методики (8,43 балла) по сравнению со значениями соответствующего показателя у пациентов, в лечении которых была применена техника «onlay» (4,7 балла) и в группе, где накладывался простой шов (2,34 балла), что было обусловлено более выраженным болевым синдромом в последней группе. Частота рецидивов грыжи в группах исследования не различалась. Авторами было сделано заключение о том, что использование ретромулярной техники было ассоциировано с более низким уровнем качества жизни пациентов по сравнению с применением других хирургических техник [5].

Осложнения. В работе Bracaglia R. et al. [20] была проведен анализ данных 35 пациентов (28 женщин, 7 мужчин), которым выполнялись бариатрические операции (лапароскопическое билиопанкреатическое шунтирование), после чего была произведена абдоминопластика с помощью вышеуказанной техники «vest over pants» («жилет поверх штанов»). Пациенты наблюдались в среднем в течение 5 лет, и после контурной пластики у 22 пациентов не было отмечено осложнений, при этом местные осложнения развились у 13 человек. Авторы отметили следующие преимущества использованного метода абдоминальной липэкто-

мии: минимальный уровень инфицирования тканевого лоскута, использованного для абдоминопластики, отсутствие риска повреждения сосудов, соответствие толщины лоскутов и расположения рубца на животе, минимальная трудоемкость манипуляций по тракции тканей, относительно короткое время выполнения вмешательства и удобство для работы специалистов хирургической бригады. Было сделано заключение о высокой эффективности использованной техники абдоминопластики у постбариатрических пациентов [20].

Наиболее частым осложнением абдоминопластики является расхождение швов раны, которое отмечается в 22–30% случаях [7]. Частота развития серомы, в частности, по данным Nassif A. T. et al. [5] составляет от 5 до 43 %. Возникновение серомы обусловлено тем, что большая площадь диссекции способствует образованию так называемого «мертвого пространства» между передним влагалищем прямой мышцы живота и подкожной клетчаткой. В литературе серома рассматривается как незначительное осложнение, однако вследствие ее высокой частоты ряд авторов рекомендуют использование дренажей после выполнения абдоминопластики [10; 17; 21].

Для снижения риска этого осложнения предложен ряд подходов, в частности - сохранение фасции Скарпа, рассечение тканей ниже фасции, использование швов для облитерации мертвого пространства между фасцией Скарпа и мышечной фасцией [22; 23]. Применение ретенционных швов исключает травмирование, вызванное силой сдвига и уменьшает объем мертвого пространства. В нескольких исследованиях было продемонстрировано снижение частоты развития серомы при использовании этой техники, что, как правило, устраняет необходимость установки дренажа [24; 25]. В то же время есть данные, основанные на результатах метаанализа, основанного на данных 4295 пациентов, которые свидетельствуют об отсутствии различий по частоте осложнений при использовании вышеуказанных техник [26].

Факторы риска. Пациенты с показаниями к применению методов бариатрической хирургии имеют, как правило, несколько факторов риска [27], при этом к факторам риска хирургического лечения послеоперационных грыж относят: мужской пол, пожилой возраст, ожирение предшествующие абдоминальные операции, курение, наличие сопутствующих заболеваний, в частности, СД 2 типа, хронической обструктивной болезни легких [28-30]. Cammarata M. J. et al. [31] продемонстрировали, что пожилой возраст ( $\geq 65$  лет) является независимым фактором риска раневых и общих осложнений при выполнении рассматриваемых операций.

Показано, что у пациентов с ожирением риск развития СД в 7 раз выше, чем у здоровых людей [32], при этом наличие заболевания влияет на микроваскуляризацию, что приводит к ухудшению перфузии тканей и снижению обмена питательных веществ [33]. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие этого заболевания является независимым, модифицируемым фактором риска плохого заживления ран и инфекций в области хирургического вмешательства [34]. Таким образом, у этой категории пациентов крайне важно оценить и оптимизировать контроль уровня глюкозы крови до и после операции.

Бариатрические процедуры являются эффективным методом достижения значительной потери веса у пациентов с ожирением в течение относительно непродолжительного времени. De Paer K. et al. [35] рекомендуют пациентам, перенесшим бариатрическую операцию, период ожидания не менее 12 месяцев после первой бариатрической операции, при этом необходимо, чтобы масса тела была стабилизированной в течение не менее 3 месяцев. Тем не менее, у многих пациентов наблюдается возврат к уровню избыточного веса (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>) после достижения его минимального уровня после операции. Показано, что пациенты с более высоким ИМТ до операции имеют повышенный риск развития осложнений заживления ран [34; 36-38].

В исследовании Nassif A. T. et al. [5] был произведен анализ частоты образования серомы, гематомы, рецидивов грыжи, повторной госпитализации, выполнения экстренных и плановых повторных операций у пациентов, которым выполнялись бариатрические вмешательства; было установлено, что средний временной интервал между процедурами бариатрической хирургии и пластикой грыжи составил 464,45 дня, и при оценке сопутствующих заболеваний до бариатрической операции выявлено, что у 62,4% пациентов была артериальная гипертензия, у 23,5% — СД2. 23% пациентам были выполнены и другие операции в верхних квадрантах живота, в 10% случаев после оперированных грыж отмечены рецидивы, что можно рассматривать в качестве прогностического фактора технической сложности планируемых пластических операций.

Результаты двух исследований с использованием базы данных CosmetAssure (Бирмингем, Алабама, США) показали, что у пациентов с избыточной массой тела и ожирением повышен риск как венозно-тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), так и ВТЭО в сочетании с инфекцией [39-41]. Hammond D. et al. [41] по результатам оценки безопасности этих процедур определили приемлемую частоту выполнения повторных операций, которая составила 8,7%. Было показано,

что в абсолютном большинстве случаев выполнение этих вмешательств обусловлено осложнениями, связанными с операционной раной - возникновением гематом и абсцессов большого объема, частота которых составляет от 0 до 6% [42].

Целью исследования De Paer K. et al. [35] явилась оценка частоты осложнений после операций абдоминопластики, выполненных в крупном бариатрическом центре, а также определение предикторов развития такого рода осложнений. Авторами проведен ретроспективный анализ, в который были включены результаты абдоминопластики у 898 пациентов: общая частота осложнений по классификации Clavien-Dindo составила 29,8%, осложнения I типа (незначительное расхождение раны) возникли в 15,8% (n = 140) случаев, осложнения II типа, потребовавшие медикаментозного лечения - в 10% случаев (у 90 пациентов). У 5 пациентов был диагностирован глубокий венозный тромбоз или легочная эмболия, 3 больным проводилось лечение антибиотиками вследствие развития раневых инфекций. В итоге 42 осложнения III типа возникли у 36 пациентов, в частности, - инфекционные осложнения (n=16), серомы (n=16), пупочной некроз (n=4) и кровотечение (n=6). В качестве значимых прогностических факторов развития осложнений у пациентов, включенных в это исследование, были определены: масса удаленных тканей (p<0,001), интервал между бариатрической операцией и последующим выполнением абдоминопластики (p<0,05), повышенное значение ИМТ до операции (p<0,05), мужской пол (p<0,05), СД 2 типа (p=0,05) и курение (p<0,05) [35].

Целью исследования Vasilakis V. et al. [43] была оценка частоты осложнений у пациентов, которым выполнялась абдоминопластика, а также уровня ИМТ, частоты выполнения бариатрических операций в анамнезе, длительности выполнения вмешательства как индивидуальных факторов риска. Всего в исследование было включено 632 пациента и был проведен ретроспективный анализ данных пациентов, перенесших абдоминопластику, циркулярную подтяжку нижней части тела, панникулэктомию (FDL) и циркулярную панникулэктомию FDL в 2014 - 2020 гг. Конечными точками в этом исследовании были выбраны: частота ВТЭО, кровотечений, сером, инфекций, раневых осложнений и повторных операций; также были проведены одномерный статистический анализ и многомерный логистический регрессионный анализ. Однофакторный анализ показал, что более длительное время выполнения вмешательства было связано с риском развития инфекционных осложнений (p=0,0008), возникновением серомы (p=0,002), с некрозом/расхождением швов (p=0,01) и повторной операцией (p=0,002).

Выявленные ассоциации были подтверждены данными многофакторного анализа, при этом не было обнаружено значительного увеличения частоты выполнения обширных повторных операций в связи с избыточной массой тела или ожирением, бариатрическими операциями в анамнезе или продолжительностью выполнения операции. Было обнаружено, что ИМТ не является индивидуальным фактором риска осложнений для этой популяции пациентов. В то же время авторами были сделаны выводы, что при выполнении абдоминопластики длительность операции более 6 часов связана с более высокой частотой развития серомы и инфекционных осложнений, а также с более высокой частотой повторных вмешательств малого объема [43]. Следует согласиться и с мнением авторов о том, что важнейшим фактором эффективности и безопасности рассматриваемых вмешательств является обучение пациентов всем аспектам послеоперационного ухода, соблюдение послеоперационных протоколов реабилитации, ранняя активизация пациентов, а также использование методов дыхательной гимнастики.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение результатов лечения больных с абдоминоптозом и грыжами передней брюшной стенки остается актуальной и в значительной мере нерешенной задачей. В связи с этим оценка эффективности методов хирургического лечения нуждается в дополнительной разработке. Анализ данных литературы по различным аспектам абдоминопластики показывает продолжающуюся эволюцию хирургических критериев и отбора пациентов для выполнения подобных вмешательств по мере появления новых результатов исследований.

К настоящему времени определены осложнения, возникающие при абдоминоптозе после бариатрической хирургии, описаны особенности проведения хирургических пластических операций при абдоминоптозе и грыжах передней брюшной стенки. Актуальность этих исследований обусловлена растущей распространенностью ожирения среди населения в сочетании с увеличением частоты выполнения бариатрических операций. Также отмечается тенденция к выполнению нескольких комбинированных процедур коррекции фигуры, которые потенциально могут привести к увеличению длительности выполнения операции и необходимости выполнения повторных операций. Целесообразным является проведение исследований, направленных на повышение эффективности и безопасности этих вмешательств, снижение частоты осложнений. При этом, как показывают данные литературы, необходимо учитывать такие факторы, как величина ИМТ и наличие

в анамнезе индивидуальных факторов риска и сопутствующих заболеваний.

Таким образом, единые подходы к хирургическому лечению и профилактике послеоперационного рубцевания после выполнения бариатрических вмешательств до настоящего времени не выработаны, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, направленных на совершенствование подходов к лечению пациентов с абдоминоптозом и грыжами передней брюшной стенки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bracaglia R., D’Ettorre M., Gniuli D., Gigliofiorito P., Gentileschi S., Mingrone G. Morbidly obese patients undergoing bariatric and body contouring surgery: psychological evaluation after treatments. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011; 64(9): 1246-1248. doi: 10.1016/j.bjps.2011.04.001.
2. Espinosa-de-los-Monteros A., de La Torre J.I., Rosenberg L.Z., Ahumada L.A., Stoff A., Williams E.H., Va’sconez L.O. Abdominoplasty with total abdominal liposuction for patients with massive weight loss. *Aesthetic Plast Surg.* 2006; 30: 42–46.
3. Olmi S., Uccelli M., Cesana G.C., Oldani A., Giorgi R., De Carli S.M., Ciccarese F., Villa R. Laparoscopic Abdominal Wall Hernia Repair. *JLS.* 2020; 24 (1):e2020.00007. doi: 10.4293/JLS.2020.00007.
4. Parker S.G., Wood C.P.J., Butterworth J.W., Boulton R.W., Plumb A.A.O., Mallett S. et al. A systematic methodological review of reported perioperative variables, postoperative outcomes and hernia recurrence from randomised controlled trials of elective ventral hernia repair: clear definitions and standardised datasets are needed. *Hernia.* 2018; 22: 215–226. doi: 10.1007/s10029-017-1718-4
5. Nassif A.T., Nagano T.A., Villela I.R., Simonetti G.R., Dias B.F., Freitas A.C.T. Incisional hernioplasty techniques: Analysis after open bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig.* 2020; 33(2):e1517. doi: 10.1590/0102-672020200002e1517.
6. Klassen A.F., Cano S.J., Scott A., Johnson J., Pusic A.L. Satisfaction and quality-of-life issues in body contouring surgery patients: a qualitative study. *Obes Surg.* 2012; 22(10): 1527-1534. doi: 10.1007/s11695-012-0640-1.
7. Cantini J.E., García-Botero A., Rubiano V., Guerrero D.N., Benitez J.M., Gómez-Ortega V. Breast Augmentation in Gender Dysphoria: A Surgical Option to Reduce Reintervention. *Plast Reconstr. Surg.* 2021; 148 (2): 334-335. doi: 10.1097/PRS.00000000000008172.

8. Hasanbegovic E., Sørensen J.A. Complications following body contouring surgery after massive weight loss: a meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(3):295–301. doi:10.1016/j.bjps.2013.10.031.
9. Shell D.H., de la Torre J., Andrades P., Vasconez L.O. Open Repair of Ventral Incisional Hernias. *Surg Clin North Am.* 2008; 88: 61–83. doi: 10.1016/j.suc.2007.10.008.
10. Timmermans L., de Goede B., van Dijk S.M., Kleinrensink G.-J., Jeekel J., Lange J.F. Meta-analysis of sublay versus onlay mesh repair in incisional hernia surgery. *Am J Surg.* 2014; 207: 980–988. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.08.030.
11. Planas J. The “vest over pants” abdominoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1978; 61: 694–700. doi: 10.1097/00006534-197805000-00005.
12. Planas J., Bisbal J., del Cacho C., Palacin J.M. Further advantages of the “vest over pants” abdominoplasty. *Aesthetic Plast Surg.* 1988; 12: 123–127. doi: 10.1007/BF01570921.
13. Eriksson A., Rosenberg J., Bisgaard T. Surgical treatment for giant incisional hernia: a qualitative systematic review. *Hernia.* 2014; 18: 31–38. doi: 10.1007/s10029-013-1066-y.
14. Carbonell I.I., Rives-Stoppa A.M. Retromuscular Repair. In: Novitsky YW. *Hernia Surgery.* Switzerland: Springer International Publishing; 2016: 107–115. doi: 10.1007/978-3-319-27470-6.
15. Snyder C.W., Graham L.A., Gray S.H., Vick C.C., Hawn M.T. Effect of mesh type and position on subsequent abdominal operations after incisional hernia repair. *J. Am. Coll. Surg.* 2011; 212 (4): 496–502. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.004.
16. Lievain L., Aktouf A., Auquit-Auckbur I., Coquerel-Beghin D., Scotte M., Milliez P.Y. Abdominoplasty complications: particularities of the post-bariatric patients within a 238 patients series. *Ann Chir Plast Esthet.* 2015; 60 (1): 26–34. doi: 10.1016/j.anplas.2014.08.013.
17. Heniford B.T., Lincourt A.E., Walters A.L., Colavita P.D., Belyansky I., Kercher K.W. et al. Carolinas Comfort Scale as a Measure of Hernia Repair Quality of Life. *Ann Surg.* 2018; 267: 171–176. doi: 10.1097/SLA.0000000000002027.
18. Klima D.A., Tsirlina V.B., Belyansky I., Dacey K.T., Lincourt A.E., Kercher K.W. et al. Quality of life following component separation versus standard open ventral hernia repair for large hernias. *Surg Innov.* 2013; 21: 147–154. doi: 10.1177/1553350613495113.
19. Nassif A.T., Nagano T.A., Okayama S., Nassif L.S., Branco Filho A., Sampaio Neto J. Performance of the Bard Scoring System in Bariatric Surgery Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Surg.* 2017; 27(2): 394–398. doi: 10.1007/s11695-016-2284-z.
20. Bracaglia R., D’Ettorre M., Gentileschi S., Tambasco D. «Vest over pants» abdominoplasty in post-bariatric patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2012; 36 (1): 23–27. doi: 10.1007/s00266-011-9767-z.
21. Seretis K., Goulis D., Demiri E.C., Lykoudis E.G. Prevention of seroma formation following abdominoplasty: a systematic review and meta-analysis. *Aesthet Surg J.* 2017; 37 (3): 316–323. doi: 10.1093/asj/sjw192.
22. Vidal P., Berner J.E., Will P.A. Managing complications in abdominoplasty: a literature review. *Arch Plast Surg.* 2017;44(5): 457–568. doi: 10.5999/aps.2017.44.5.457.
23. Pollock T.A., Pollock H. Progressive tension sutures in abdominoplasty: a review of 597 consecutive cases. *Aesthet Surg J.* 2012; 32 (6):729–742. doi: 10.1177/1090820X12452294.
24. Sforza M., Husein R., Andjelkov K., Rozental Fernandes P.C., Zaccheddu R., Jovanovic M. Use of quilting sutures during abdominoplasty to prevent seroma formation: are they really effective? *Aesthet Surg J.* 2015; 35 (5):574–580. doi: 10.1093/asj/sju103.
25. Isaac K.V., Lista F., McIsaac M.P., Ahmad J. Drainless abdominoplasty using barbed progressive tension sutures. *Aesthet Surg J.* 2017; 37 (4): 428–429. doi: 10.1093/asj/sjw241.
26. Ho W., Jones C.D., Pitt E., Hallam M.J. Meta-analysis on the comparative efficacy of drains, progressive tension sutures and subscarpal fat preservation in reducing complications of abdominoplasty. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020; 73(5): 828–840. doi: 10.1016/j.bjps.2019.11.066.
27. Porcelli I.C. de S, Corsi N.M., Fracasso M. de L.C., Pascotto R.C., Cardelli A.A.M., Poli-Frederico R.C. et al. Oral health promotion in patients with morbid obesity after gastroplasty: a randomized clinical trial. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo).* 2019; 32: 1–6. doi: 10.1590/0102-672020190001e1437.
28. Donato D.P., Simpson AM., Garlick J.W., Kwok A.C., Crombie C., Agarwal J.P. Abdominal contouring and male gender: analysis of complications using the National Quality Improvement Program Database. *Ann Plast Surg.* 2019; 83 (4): 481–487. doi: 10.1097/SAP.0000000000001785.
29. Bhangu A., Fitzgerald J.E., Singh P., Battersby N., Marriott P., Pinkney T. Systematic review and meta-analysis of prophylactic mesh placement for prevention of incisional hernia following midline laparotomy. *Hernia.* 2013; 17: 445–455. doi: 10.1007/s10029-013-1119-2.
30. Vorst A.L., Kaoutzanis C., Carbonell A.M., Franz M.G. Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. *World J.*

Gastrointest. Surg. 2015; 7: 293. doi: 10.4240/wjgs.v7.i11.293.

31. Cammarata M.J., Kantar R.S., Rifkin W.J., Greenfield J.A., Levine J.P., Ceradini D.J. Advanced age is a risk factor for complications following abdominal panniculectomy. *Obes Surg.* 2019; 29 (2): 426–433. doi: 10.1007/s11695-018-3492-5.

32. Bamba R., Gupta V., Shack R.B., Grotting J.C., Higdon K.K. Evaluation of diabetes mellitus as a risk factor for major complications in patients undergoing aesthetic surgery. *Aesthet Surg J.* 2016; 36 (5): 598–608. doi: 10.1093/asj/sjv241.

33. Massenburg B.B., Sanati-Mehrziy P., Jablonka E.M., Taub P.J. Risk factors for readmission and adverse outcomes in abdominoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 136(5): 968–977. doi: 10.1097/PRS.0000000000001680.

34. Zhang Y., Zheng Q.J., Wang S., Zeng S.X., Zhang Y.P., Bai X.J., Hou T.Y. Diabetes mellitus is associated with increased risk of surgical site infections: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Infect Control.* 2015; 43 (8): 810-815. doi: 10.1016/j.ajic.2015.04.003.

35. De Paep K., Van Campenhout I., Van Cauwenberge S., Dillemans B. Post-bariatric Abdominoplasty: Identification of Risk Factors for Complications. *Obes Surg.* 2021; 31 (7): 3203-3209. doi: 10.1007/s11695-021-05383-0

36. Grotting J.C., Saheb-Al-Zamani M. Discussion: Abdominoplasty in the overweight and obese population: outcomes and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg.* 2019; 144 (4): 854–856. doi: 10.1097/PRS.0000000000006019.

37. Schlosshauer T., Kiehlmann M., Jung D., Sader R., Rieger U.M. Post-bariatric abdominoplasty: analysis of 406 cases with focus on risk factors and complications. *Aesthet. Surg. J.* 2021; 41(1): 59–71. doi: 10.1093/asj/sjaa067.

38. Duff C.G., Aslam S., Griffiths R.W. Fleur-de-Lys abdominoplasty – a consecutive case series. *Br J Plast Surg.* 2003; 56 (6):557–566. doi: 10.1016/s0007-1226(03)00174-7.

39. Gupta V., Winocour J., Rodriguez-Feo C., Bamba R., Shack R.B., Grotting J.C., Higdon K.K. Safety of aesthetic surgery in the overweight patient: analysis of 127,961 patients. *Aesthet Surg J.* 2016; 36(6): 718-729. doi: 10.1093/asj/sjv268.

40. Winocour J., Gupta V., Kaoutzanis C., Shi H., Shack R.B., Grotting J.C., Higdon K.K. Venous thromboembolism in the cosmetic patient: analysis of 129,007 patients. *Aesthet Surg J.* 2017; 37 (3): 337-349. doi: 10.1093/asj/sjw173.

41. Hammond D.C., Chandler A.R., Baca M.E., Li Y.K., Lynn J.V. Abdominoplasty in the overweight and obese population: outcomes and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg.* 2019; 144(4):847-853. doi: 10.1097/PRS.0000000000006018.

42. Gemici K., Acar T., Baris S., Yıldız M., Sever C., Bilgi M., Sentürk S. Lower recurrence rate with full-thickness mesh fixation in incisional hernia repair. *Hernia.* 2015; 19: 927–933. doi: 10.1007/s10029-015-1355-78

43. Vasilakis V., Lisiecki J.L., Kortesis B.G., Bharti G., Hunstad J.P. The Effect of Obesity, Bariatric Surgery, and Operative Time on Abdominal Body Contouring Outcomes. *Aesthet Surg J.* 2021; 41 (8): 1044-1052. doi: 10.1093/asj/sjab123.

#### REFERENCES

1. Bracaglia R., D’Ettorre M., Gniuli D., Gigliofiorito P., Gentileschi S., Mingrone G. Morbidly obese patients undergoing bariatric and body contouring surgery: psychological evaluation after treatments. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011; 64(9): 1246-1248. doi: 10.1016/j.bjps.2011.04.001.

2. Espinosa-de-los-Monteros A., de La Torre J.I., Rosenberg L.Z., Ahumada L.A., Stoff A., Williams E.H., Va’sconez L.O. Abdominoplasty with total abdominal liposuction for patients with massive weight loss. *Aesthetic Plast Surg.* 2006; 30: 42–46.

3. Olmi S., Uccelli M., Cesana G.C., Oldani A., Giorgi R., De Carli S.M., Ciccarese F., Villa R. Laparoscopic Abdominal Wall Hernia Repair. *JLS.* 2020; 24 (1):e2020.00007. doi: 10.4293/JLS.2020.00007.

4. Parker S.G., Wood C.P.J., Butterworth J.W., Boulton R.W., Plumb A.A.O., Mallett S. et al. A systematic methodological review of reported perioperative variables, postoperative outcomes and hernia recurrence from randomised controlled trials of elective ventral hernia repair: clear definitions and standardised datasets are needed. *Hernia.* 2018; 22: 215–226. doi: 10.1007/s10029-017-1718-4

5. Nassif A.T., Nagano T.A., Villela I.R., Simonetti G.R., Dias B.F., Freitas A.C.T. Incisional hernioplasty techniques: Analysis after open bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig.* 2020; 33(2):e1517. doi: 10.1590/0102-672020200002e1517.

6. Klassen A.F., Cano S.J., Scott A., Johnson J., Pusic A.L. Satisfaction and quality-of-life issues in body contouring surgery patients: a qualitative study. *Obes Surg.* 2012; 22(10): 1527-1534. doi: 10.1007/s11695-012-0640-1.

7. Cantini J.E., García-Botero A., Rubiano V., Guerrero D.N., Benitez J.M., Gómez-Ortega V. Breast Augmentation in Gender Dysphoria: A Surgical Option to Reduce Reintervention. *Plast Reconstr Surg.* 2021; 148 (2): 334-335. doi: 10.1097/PRS.00000000000008172.

8. Hasanbegovic E., Sørensen J.A. Complications following body contouring surgery after massive weight loss: a meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(3):295–301. doi:10.1016/j.bjps.2013.10.031.

9. Shell D.H., de la Torre J., Andrades P., Vasconez L.O. Open Repair of Ventral Incisional Hernias. *Surg Clin North Am.* 2008; 88: 61–83. doi: 10.1016/j.suc.2007.10.008.
10. Timmermans L., de Goede B., van Dijk S.M., Kleinrensink G.-J., Jeekel J., Lange J.F. Meta-analysis of sublay versus onlay mesh repair in incisional hernia surgery. *Am J Surg.* 2014; 207: 980–988. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.08.030.
11. Planas J. The “vest over pants” abdominoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1978; 61: 694–700. doi: 10.1097/00006534-197805000-00005.
12. Planas J., Bisbal J., del Cacho C., Palacin J.M. Further advantages of the “vest over pants” abdominoplasty. *Aesthetic Plast Surg.* 1988; 12: 123–127. doi: 10.1007/BF01570921.
13. Eriksson A., Rosenberg J., Bisgaard T. Surgical treatment for giant incisional hernia: a qualitative systematic review. *Hernia.* 2014; 18: 31–38. doi: 10.1007/s10029-013-1066-y.
14. Carbonell I.I., Rives-Stoppa A.M. Retromuscular Repair. In: Novitsky YW. *Hernia Surgery.* Switzerland: Springer International Publishing; 2016: 107–115. doi: 10.1007/978-3-319-27470-6.
15. Snyder C.W., Graham L.A., Gray S.H., Vick C.C., Hawn M.T. Effect of mesh type and position on subsequent abdominal operations after incisional hernia repair. *J. Am. Coll. Surg.* 2011; 212 (4): 496–502. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.004.
16. Lievain L., Aktouf A., Auquit-Auckbur I., Coquerel-Beghin D., Scotte M., Milliez P.Y. Abdominoplasty complications: particularities of the post-bariatric patients within a 238 patients series. *Ann Chir Plast Esthet.* 2015; 60 (1): 26–34. doi: 10.1016/j.anplas.2014.08.013.
17. Heniford B.T., Lincourt A.E., Walters A.L., Colavita P.D., Belyansky I., Kercher K.W. et al. Carolinas Comfort Scale as a Measure of Hernia Repair Quality of Life. *Ann Surg.* 2018; 267: 171–176. doi: 10.1097/SLA.0000000000002027.
18. Klima D.A., Tsipline V.B., Belyansky I., Dacey K.T., Lincourt A.E., Kercher K.W. et al. Quality of life following component separation versus standard open ventral hernia repair for large hernias. *Surg Innov.* 2013; 21: 147–154. doi: 10.1177/1553350613495113.
19. Nassif A.T., Nagano T.A., Okayama S., Nassif L.S., Branco Filho A., Sampaio Neto J. Performance of the Bard Scoring System in Bariatric Surgery Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Surg.* 2017; 27(2): 394–398. doi: 10.1007/s11695-016-2284-z.
20. Bracaglia R., D’Ettorre M., Gentileschi S., Tambasco D. «Vest over pants» abdominoplasty in post-bariatric patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2012; 36 (1): 23–27. doi: 10.1007/s00266-011-9767-z.
21. Seretis K., Goulis D., Demiri E.C., Lykoudis E.G. Prevention of seroma formation following abdominoplasty: a systematic review and meta-analysis. *Aesthet Surg J.* 2017; 37 (3): 316–323. doi: 10.1093/asj/sjw192.
22. Vidal P., Berner J.E., Will P.A. Managing complications in abdominoplasty: a literature review. *Arch Plast Surg.* 2017; 44(5): 457–568. doi: 10.5999/aps.2017.44.5.457.
23. Pollock T.A., Pollock H. Progressive tension sutures in abdominoplasty: a review of 597 consecutive cases. *Aesthet Surg J.* 2012; 32 (6): 729–742. doi: 10.1177/1090820X12452294.
24. Sforza M., Husein R., Andjelkov K., Rozental Fernandes P.C., Zaccheddu R., Jovanovic M. Use of quilting sutures during abdominoplasty to prevent seroma formation: are they really effective? *Aesthet Surg J.* 2015; 35 (5): 574–580. doi: 10.1093/asj/sju103.
25. Isaac K.V., Lista F., McIsaac M.P., Ahmad J. Drainless abdominoplasty using barbed progressive tension sutures. *Aesthet Surg J.* 2017; 37 (4): 428–429. doi: 10.1093/asj/sjw241.
26. Ho W., Jones C.D., Pitt E., Hallam M.J. Meta-analysis on the comparative efficacy of drains, progressive tension sutures and subscarpal fat preservation in reducing complications of abdominoplasty. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020; 73(5): 828–840. doi: 10.1016/j.bjps.2019.11.066.
27. Porcelli I.C. de S, Corsi N.M., Fracasso M. de L.C., Pascotto R.C., Cardelli A.A.M., Poli-Frederico R.C. et al. Oral health promotion in patients with morbid obesity after gastropasty: a randomized clinical trial. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo).* 2019; 32: 1–6. doi: 10.1590/0102-672020190001e1437.
28. Donato D.P., Simpson A.M., Garlick J.W., Kwok A.C., Crombie C., Agarwal J.P. Abdominal contouring and male gender: analysis of complications using the National Quality Improvement Program Database. *Ann Plast Surg.* 2019; 83 (4): 481–487. doi: 10.1097/SAP.0000000000001785.
29. Bhangu A., Fitzgerald J.E., Singh P., Battersby N., Marriott P., Pinkney T. Systematic review and meta-analysis of prophylactic mesh placement for prevention of incisional hernia following midline laparotomy. *Hernia.* 2013; 17: 445–455. doi: 10.1007/s10029-013-1119-2.
30. Vorst A.L., Kaoutzanis C., Carbonell A.M., Franz M.G. Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. *World J. Gastrointest. Surg.* 2015; 7: 293. doi: 10.4240/wjgs.v7.i11.293.
31. Cammarata M.J., Kantar R.S., Rifkin W.J., Greenfield J.A., Levine J.P., Ceradini D.J. Advanced age is a risk factor for complications following

- abdominal panniculectomy. *Obes Surg.* 2019; 29 (2): 426–433. doi: 10.1007/s11695-018-3492-5.
32. Bamba R., Gupta V., Shack R.B., Grotting J.C., Higdon K.K. Evaluation of diabetes mellitus as a risk factor for major complications in patients undergoing aesthetic surgery. *Aesthet Surg J.* 2016; 36 (5): 598–608. doi: 10.1093/asj/sjv241.
33. Massenburg B.B., Sanati-Mehrziy P., Jablonka E.M., Taub P.J. Risk factors for readmission and adverse outcomes in abdominoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 136(5): 968–977. doi: 10.1097/PRS.0000000000001680.
34. Zhang Y., Zheng Q.J., Wang S., Zeng S.X., Zhang Y.P., Bai X.J., Hou T.Y. Diabetes mellitus is associated with increased risk of surgical site infections: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Infect Control.* 2015; 43 (8): 810-815. doi: 10.1016/j.ajic.2015.04.003.
35. De Paep K., Van Campenhout I., Van Cauwenberge S., Dillemans B. Post-bariatric Abdominoplasty: Identification of Risk Factors for Complications. *Obes Surg.* 2021; 31 (7): 3203-3209. doi: 10.1007/s11695-021-05383-0
36. Grotting J.C., Saheb-Al-Zamani M. Discussion: Abdominoplasty in the overweight and obese population: outcomes and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg.* 2019; 144 (4): 854–856. doi: 10.1097/PRS.0000000000006019.
37. Schlosshauer T., Kiehlmann M., Jung D., Sader R., Rieger U.M. Post-bariatric abdominoplasty: analysis of 406 cases with focus on risk factors and complications. *Aesthet. Surg. J.* 2021; 41(1): 59–71. doi: 10.1093/asj/sjaa067.
38. Duff C.G., Aslam S., Griffiths R.W. Fleur-de-Lys abdominoplasty – a consecutive case series. *Br J Plast Surg.* 2003; 56 (6):557–566. doi: 10.1016/s0007-1226(03)00174-7.
39. Gupta V., Winocour J., Rodriguez-Feo C., Bamba R., Shack R.B., Grotting J.C., Higdon K.K. Safety of aesthetic surgery in the overweight patient: analysis of 127,961 patients. *Aesthet Surg J.* 2016; 36(6): 718-729. doi: 10.1093/asj/sjv268.
40. Winocour J., Gupta V., Kaoutzanis C., Shi H., Shack R.B., Grotting J.C., Higdon K.K. Venous thromboembolism in the cosmetic patient: analysis of 129,007 patients. *Aesthet Surg J.* 2017; 37 (3): 337-349. doi: 10.1093/asj/sjw173.
41. Hammond D.C., Chandler A.R., Baca M.E., Li Y.K., Lynn J.V. Abdominoplasty in the overweight and obese population: outcomes and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg.* 2019; 144(4):847-853. doi: 10.1097/PRS.0000000000006018.
42. Gemici K., Acar T., Baris S., Yıldız M., Sever C., Bilgi M., Sentürk S. Lower recurrence rate with full-thickness mesh fixation in incisional hernia repair. *Hernia.* 2015; 19: 927–933. doi: 10.1007/s10029-015-1355-78
43. Vasilakis V., Lisiecki J.L., Kortesis B.G., Bharti G., Hunstad J.P. The Effect of Obesity, Bariatric Surgery, and Operative Time on Abdominal Body Contouring Outcomes. *Aesthet Surg J.* 2021; 41 (8): 1044-1052. doi: 10.1093/asj/sjab123.



## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ МОНОТЕРАПИЮ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Черноротов В. А.<sup>1</sup>, Костенич В. С.<sup>1</sup>, Крадинова Е. А.<sup>1</sup>, Еременко С. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия.

<sup>2</sup>Клинический многопрофильный медицинский центр Святителя Луки, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия.

**Для корреспонденции:** Костенич Виктор Сергеевич, преподаватель кафедры лучевой диагностики института, Институт «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: v-kostenich@mail.ru

**For correspondence:** Kostenich V. S., lecturer, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky», V. I. Vernadsky CFU, e-mail: v-kostenich@mail.ru

### Information about authors:

Chernorotov V. A., <http://orcid.org/0000-0002-3111-9747>

Kostenich V. S., <https://orcid.org/0000-0001-5733-6953>

Kradinova E. A., <http://orcid.org/0000-0003-4659-5823>

Eremenko S. N., <http://orcid.org/0000-0002-5318-6561>

### РЕЗЮМЕ

Рак предстательной железы является одним из наиболее частых злокачественных заболеваний у мужчин. В 2021 г. в России «грубый» показатель заболеваемости раком предстательной железы составляет 187,3 больных на 100 тыс. населения, при этом прирост с 2011 года составил 121,4%, со средним темпом прироста 8,29 %. Более того, в последние десятилетия отмечается улучшение качества диагностики рака предстательной железы и, как следствие, раннее его выявление. Отмечается мировая тенденция к повышению показателя 5-летней выживаемости после лечения РПЖ, вследствие чего возрастает интерес к способам лечения смягчающим долгосрочные последствия и его реабилитацию. Основными методами лечения рака предстательной железы остаются хирургическое лечение, лучевая и гормональная терапия, каждая из которых имеет ряд побочных эффектов, среди которых наиболее субъективно значимыми оказались эректильная дисфункция и различные нарушения мочеиспускания. Основными методами пенильной реабилитации являются поведенческая, лекарственная терапия, ударно-волновая терапия, использование специализированных вакуум-устройств. Основные методы реабилитации недержания мочи включают поведенческую терапию, тренировку мышц тазового дна с биофидбеком и электронная стимуляция. В настоящее время, при ведении рака предстательной железы, чаще всего применяют комбинированные методы терапии, что согласно исследованиям, усиливает побочные эффекты связанные с лечением. В данном литературном обзоре рассмотрены данные мировой литературы об осложнениях и побочных эффектах как монотерапии, так и комбинированного лечения, освещены патофизиологические основы различных осложнений лечения, рассмотрены основные методы реабилитации и приведены показатели их использования.

**Ключевые слова:** радикальная простатэктомия, гормональная терапия, лучевая терапия, эректильная дисфункция, недержание мочи, осложнения лечения рака предстательной железы, реабилитация после лечения рака предстательной железы

## MODERN REHABILITATION METHODS AFTER MONOTHERAPY AND COMBINED TREATMENT OF PROSTATE CANCER

Chernorotov V. A.<sup>1</sup>, Kosnenich V. S.<sup>1</sup>, Kradinova E. A.<sup>1</sup>, Eremenko S. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Clinical Medical Multidisciplinary Center of St. Luke of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Prostate cancer is one of the most common malignant tumor among the men. In 2021, in Russia, the «rough» incidence rate of prostate cancer is 187.3 patients per 100 thousand population, while the increase since 2011 was 121.4 %, with an average growth rate of 8.29 %. Moreover, in recent decades, there has been an improvement in the quality of prostate cancer diagnosis and, as a result, its earlier detected nowadays. There is a global trend towards an increase in the 5-year survival rate after treatment of prostate cancer, as a result there is an increasing interest in methods of treatment that soften long-term consequences and its rehabilitation. The main treatment methods of prostate cancer remain surgical treatment, radiation and hormone therapy, each of which has a number of side effects, among which erectile dysfunction, urinary incontinence were the most subjectively significant. The main methods of penile rehabilitation are behavioral, hormonal therapy, shock wave therapy, and using of specialized vacuum devices. The main methods of urinary incontinence rehabilitation include behavioral therapy, pelvic floor muscle training with biofeedback and electronic stimulation. Currently, in the management of prostate cancer, combined therapies are most often used, which, increases the side effects

associated with treatment. This literature review examines the data of the world literature on complications and side effects of both monotherapy and combined treatment, highlights the pathophysiological basis of various complications of treatment and considers the main methods of rehabilitation and provides results of their use.

**Key words: radical prostatectomy, hormone therapy, radiation therapy, erectile dysfunction, urinary incontinence, complications of prostate cancer treatment, rehabilitation after treatment of prostate cancer.**

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,6 миллиона случаев РПЖ, а 366 тысяч мужчин ежегодно погибают от этой патологии [1]. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г [2]. В России РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин (14,9 %) и 3-е место в структуре смертности (8,2 %). В 2021 году в России «грубый» показатель заболеваемости раком предстательной железы составил 187,3 больных на 100 тыс. населения, при этом прирост с 2011 года составил 121,4 %, со средним темпом прироста 8,29 % [3]. В 2021 г. было выявлено 38,81 тыс. новых случаев РПЖ со следующим распределением по стадиям: I–II стадии – 60,7 %, III стадия – 16,4 % и IV стадия – 22,2 %, а летальность от РПЖ на первом году с момента постановки диагноза в 2021 году составила 6,5 % [3].

Учитывая, что данные рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов указывают на то, что пятилетняя выживаемость высока при локализованном раке независимо от выбранного лечения [4], поэтому при выборе тактики лечения важную роль играют побочные эффекты и сложность последующей реабилитации пациентов после получаемого лечения [5]. Около трети всех заболевших раком предстательной железы получают дистанционную лучевую терапию [6]. Лучевая терапия часто сочетается с неoadъювантной андрогенной депривационной терапией (НАДТ), которую пациент получает в течение 3 лет [7]. Сочетание данных методов показали высокую эффективность в лечении РПЖ, однако, доказано, что данные методы лечения вызывают повреждение здоровых тканей [7].

Более того, актуальность данной темы в последнее время лишь увеличивается, ведь в последние десятилетия отмечается улучшение качества диагностики рака предстательной железы и, как следствие, раннее его выявление [3]. С целью анализа и оценки современных методов реабилитации пациентов после лечения рака предстательной железы мы занялись написанием данного литературного обзора.

В настоящее время хирургическое лечение остается эффективным методом терапии злокачественных новообразований предстательной железы. Основными оперативными методами лечения являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы. Одним из основных осложнений РПЭ это недержание мочи (НМ), которое оказывает существенное влияние на качество жизни пациента и влияет на его физическую активность и социальное благополучие. Так, частота встречаемости недержания мочи после РПЭ и ТУР составила 30–38 %. В случаях, где пациентам проводилась РПЭ или ТУР в сочетании с лучевой терапией доля лиц с недержанием мочи увеличивалась до 43–48 %. При этом тяжелое недержание, в виде полного недержания мочи или частого подтекания определялось у 8,4 % пациентов [9].

Хотя недержание мочи представляет собой в большинстве случаев временное явление, тем не менее, по данным различных исследований, именно это осложнение является ведущим психотравмирующим фактором, который крайне негативно отражается на качестве жизни пациента [10].

В исследовании Presti и соавт. [11] статистически значимыми уродинамическими показателями оказались функциональная длина уретры, максимальное давление закрытия уретры, и максимальное давление закрытия уретры при произвольном сокращении наружного сфинктера (таблица 1).

К консервативным методам реабилитации пациентов с недержанием мочи относится поведенческая терапия, являющаяся первым шагом в консервативном лечении НМ. Сутью данной методики является модификация поведения или образа жизни пациента, например, ограничение потребления жидкости, кофеина и алкоголя, прекращение курения, мочеиспускание по времени, избегание раздражающих мочевого пузырь веществ [12]. Методика биофидбэка используется совместно с тренировкой мышц тазового дна, однако ее эффективность остается дискуссионной. В одном рандомизированном исследовании с участием 73 мужчин эффективность тренировок с использованием биофидбэка составила 96 %, по сравнению с 75 %, в контрольной группе через 1 год после операции [13]. Электронная стимуляция – еще одна разновидность консервативного

лечения недержания мочи. В литературе описаны исследования, согласно которым, ЭС приводит к более скорому восстановлению контролируемого мочеиспускания, однако, не было продемонстрировано долгосрочных положительных результатов в течении 6 месяцев или более после оперативного лечения [14].

Еще одним, не менее травмирующим для пациента осложнением радикальной простатэктомии, является эректильная дисфункция (ЭД). Частота встречаемости эректильной дисфункции после РПЭ по данным разных авторов составляет от 20% до 90 %, при этом отмечено, что при применении нервосберегающей методики простатэктомии у 50 % пациентов отмечалось восстановление сексуальной функции [1]. Основываясь на обзоре литературы, проведенном Tal. и соавторами [17], показатель распространенности среди мужчин после РПЭ составил 42 %.

Патофизиологической основой эректильной дисфункции после РП являются 3 основных фактора: повреждение нервных структур, сосудов и гладкой мускулатуры. Восстановление эректильной функции зависит от степени и обратимости данных повреждений [1].

Отмечено, что механическое или термическое повреждение макроскопических кавернозных нервов во время РПЭ приводят к необратимой потере эректильной функции после операции. Следовательно успешная реабилитация данных пациентов во многом зависит от сохранения сосудисто-нервного пучка во время РПЭ. В исследовании Marien и соавт. [18] продемонстрировали, что нервосберегающая РПЭ имеет существенно влияние на восстановление эрекции. Согласно исследованию Masterson и соавт. [19], даже минимальная травма кавернозных нервов может стать причиной долговременного нарушения ЭД.

Одним из ведущих патофизиологических факторов в прогнозировании и реабилитации ЭД является гемодинамические изменения, которые часто лежат в основе развития длительной ЭД после РПЭ. К таким сосудистым нарушениям относится венозная утечка (корпоровенооокклюзивная дисфункция). Венозная утечка возникает при условии, когда мышца не может адекватно растянуться, оставляя субтуникальные венулы в несжатом состоянии. Два основных фактора нарушающие расширение гладких мышц это: воздействие адреналина и структурные изменения по типу фиброза [20]. Iakono и соавторы [21] отметили, что уже через 2 месяца после РПЭ у не леченного пациента определяется отложение коллагена и заметное увеличение содержания эластических волокон в ткани полового члена. Mulhall и Graydon [22] в своем исследовании отметили, что более чем

у половины мужчин развилась венозная утечка после РПЭ.

Основываясь на понимании патофизиологической основы эректильной дисфункции после РПЭ, современная медицина обладает набором методов реабилитации. Пенильная реабилитация (ПР) – это комплекс послеоперационных мероприятий, направленных на раннее восстановление ЭФ с использованием медикаментозной терапии или других методов лечения [23]. По мнению J. Mulhall и соавторов [24] цель ПР после нервосберегающей радикальной простатэктомии (НС-РПЭ) – это минимизация повреждений кавернозной ткани в течение периода нейрогенного восстановления с помощью обеспечения достаточной оксигенации кавернозных тканей, важнейшим условием обеспечения чего, является сохранение эрекции. По мнению T. Nakku и соавторов [23] раннее достижение эрекции является важнейшей целью после хирургии органов малого таза.

Одним из методов реабилитации после РПЭ является использование лекарственных средств из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (и-ФДЭ5). И-ФДЭ5 являются первой линией терапии в восстановлении эректильной функции (ЭФ) у пациентов после НС-РПЭ. Наиболее распространенные препараты этой группы силденафил. Частота ответа на лечение Силденафилом у пациентов после НС-РПЭ в разных исследованиях варьируется от 35 % до 75 %, Варденафилом – до 71 % и Тадалафилом – до 73 % [25].

Интракавернозные инъекции относятся ко 2-й линии терапии ЭД и назначаются при отсутствии ответа на прием и-ФДЭ5. Стоит отметить, что интракавернозным инъекциям до сих пор не отведено место в профилактике ЭД у пациентов после НС-РПЭ. Domes и соавт. (2007) отметили, что у 67 % пациентов после НС-РПЭ применение интракавернозных инъекций простагландина E1 (PGE1) в течение 6 месяцев позволило достичь эрекции, достаточной для пентрации, в то время как у пациентов контрольной группы, не получавшей лечения, данный показатель не превышал 20 % [26].

В последнее время отмечается рост интереса к использованию интрауретральных суппозиторов содержащих в составе простагландины для лечения эректильной дисфункции. McCullough и соавт. [31] опубликовали исследование, в котором 2 группы пациентов через месяц после НС-РПЭ, в первой группе (139 пациентов) получали интрауретральные простагландиновые свечи и вторая группа которая принимала 50 мг силденафила в течении 9 месяцев. Отмечено, что эффективность восстановления эректильной функции при приеме силденафила была сопоставима с использованием простагландиновых свеч без статистически

значимых различий в какой – либо момент времени между группами.

Относительно новым методом немедикаментозной пенильной реабилитации является ударно-волновая терапия. Данный метод основан на использовании ударных волн низкой интенсивности, способные усиливать местный контролируемый ангиогенез и значительно улучшать гемодинамику полового члена. Lu и соавт. [32] представили первый систематический обзор и мета-анализ, в котором оценивали эффективность низкоинтенсивной экстракорпоральной ударной волны для лечения ЭД. В 14 исследований вошло 833 пациента с 2005 по 2015 год. Мета-анализ показал, что ударно-волновая терапия может значительно улучшить средний балл опросника «международный индекс эректильной функции» (МИЭФ) ( $p < 0,0001$ ) и шкалы твердости эрекции (Erection Hardness Scale - EHS) ( $p = 0,01$ ). Терапевтическая эффективность может длиться не менее 3 месяцев. У пациентов с умеренной степенью ЭД терапевтическая эффективность после лечения была лучше, чем у пациентов с более выраженной ЭД или сопутствующими заболеваниями [32].

К методам пенильной реабилитации относится вакуум-эректорная терапия с применением специализированных вакуум-устройств (ВУ), механизм работы которой основан на создании отрицательного давления и перерастяжении корпоральных синусоидов с последующим наполнением полового члена кровью. Zirpe и соавт. [29] в своем исследовании одни из первых представили результаты использования вакуум-эректорной терапии. 80 % мужчин после ежедневного применения ВУ (со сжимающим кольцом и без) могли осуществлять половой акт дважды в неделю, у 55 % через 9 месяцев появились естественные эрекции после ежедневного использования вакуум-устройств. T. Kohler и соавторы [30] описывают, что более 60% пациентов при использовании ВУ после РПЭ через 3 и 6 месяцев имели более высокий балл по шкале МИЭФ по сравнению с контрольной группой. Тем не менее, ряд экспертов считают использование ВУ при пенильной реабилитации сомнительным в связи с теоретическим риском ишемии, склероза и развитию фиброза кавернозной ткани [31].

При неэффективности или недостаточном эффекте от монотерапии применяют комбинированные методы реабилитации. Например, Chen и соавт. [32] оценивали эффективность действия Силденафила и вакуум терапии у 161 пациента после НС-РПЭ, при этом все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от вида монотерапии; через 2 месяца у 41 пациента отмечалось отсутствие результатов и была сформирована отдельная когорта, получавшая комбинированную

терапию, сочетающую Силденафил и ВУ. Авторы отметили, что в группе с комбинированной терапией было существенное увеличение баллов во всех рангах МИЭФ.

Лучевая терапия, в т.ч. брахитерапия является одним из основных способов лечения РПЖ, однако данный метод не лишен побочных эффектов. В целом лучевая терапия (ЛТ) оказывает меньшее негативное влияние на эрекцию в сравнении с РПЭ [33]. Vargas и соавт. [34] в проведенном исследовании обнаружили, что в группе пациентов с РПЖ, РПЭ была связана с более выраженным снижением сексуальной функции, чем дистанционная лучевая терапия. Однако, несмотря на незначительные различия, наблюдаемые через 5 лет, в проведенном исследовании Resnick и соавт. [33] не отмечали каких-либо различий в сексуальной функции в течение 15 лет наблюдения.

Считается, что патофизиологической основой радиационно-индуцированного снижения потенции связано с повреждением сосудистой сети кавернозных нервов и луковицы полового члена [35]. Негативное влияние ЛТ на потенцию более постепенное по сравнению с РПЭ, поскольку ткани полового члена и кавернозные нервы изменяются под действием облучения. Пик эректильной дисфункции приходится на период от 6 месяцев до 2 лет после ЛТ [36]. Показатели ЭД варьируются в зависимости от метода облучения, при этом использование брахитерапии, демонстрирует лучшие показатели по сравнению с дистанционной лучевой терапией. Эректильная дисфункция, вызванная брахитерапией, возникает у 25–50% пациентов [37]. Эректильная дисфункция, при дистанционной лучевой терапии возникает у 35–60% пациентов [38].

Медикаментозная терапия пациентов после ЛТ должна быть применена как можно раньше с целью профилактики ЭД [39]. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 эффективны для лечения эректильной дисфункции и были специально изучены в контексте радиационно-индуцированной эректильной дисфункции [40; 41]. Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали улучшение эректильной функции в группах ингибиторов ФДЭ-5 с небольшими и легкими или умеренными побочными эффектами, такими как головные боли и приливы. Например, Zelefsky и соавт. [40] обнаружили, что у пациентов принимающих Силденафил цитрат в дозе 50 мг за 3 дня до сеанса лучевой терапии и продолжающих прием ежедневно в течение 6 месяцев отмечено улучшение сексуальной функции по сравнению с плацебо. Предикторами недостаточной эффективности ингибиторов ФДЭ-5 являются пожилой возраст, длительное время на депривационной андрогенной терапии и длительное

время после ЛТ (таблица 1); не было отмечено корреляции между эффективностью ингибиторов ФДЭ-5 типом используемой лучевой терапии [41].

Если ингибиторы ФДЭ-5 неэффективны и/или предпочтительна более агрессивная терапия кратковременной эректильной функции, выжившим после РПЖ могут быть предложены интракавернозные инъекции с возможным повторным применением ингибиторов ФДЭ-5. Альтернативой интракавернозных инъекций является интрауретральная терапия с помощью лечебной уретральной системы для эрекции, так же, с возможностью повторного применения пероральных препаратов. Хотя использование интракавернозных инъекций и уретральной системы для эрекции не исследовалось в контексте радиационно-индуцированной ЭД, оба варианта остаются жизнеспособными вариантами, если консервативные методы лечения неэффективны [39]. В остальном при неэффективности или недостаточном эффекте от применения и-ФДЭ 5 прибегают к методам реабилитации описанным ранее.

Не менее эффективным и повсеместно применяемым методом лечения ЗНО предстательной железы является гормональная терапия. Согласно первым описаниям в конце XVIII в. и множественным современным исследованиям, рак предстательной железы является гормонозависимой опухолью [42], поэтому андрогенная депривационная терапия (АДТ) занимает ведущую роль в лечении РПЖ. АДТ заключается в хирургическом или химическом воздействии на пациента с целью снижения выработки тестостерона до кастрационного уровня. Гормональная терапия может использоваться в качестве терапии первой, второй линии или комбинированной терапии с целью нивелирования действия тестостерона. Снижение уровня андрогенов напрямую влияет на эректильную функцию, поскольку данные гормоны играют роль в функционировании гладких мышц, так же не прямой эффект оказывается посредством потери либидо и, как следствие, уменьшение возбуждения полового члена приводит к снижению оксигенации кавернозных тел и повреждению гладкомышечных клеток полового члена [43].

Как и предыдущие методы лечения РПЖ, гормональная терапия (ГТ) приводит к нарушению эректильной функции. Donovan и соавт. сравнили сексуальное беспокойство у мужчин, получавших ГТ, и мужчин, перенесших радикальную простатэктомию без ГТ [44]. Через шесть месяцев в обеих группах отмечался одинаковый уровень снижения сексуальной функции и повышения беспокойства. Однако уровень беспокойства у мужчин, получавших ГТ, значительно увеличился через 12 месяцев, так как сексуальная функция не улучшилась. Напротив, беспокойство в группе паци-

ентов перенесших радикальную простатэктомию, уменьшалось по мере того как их сексуальная функция начинала восстанавливаться. Авторы пришли к выводу, что мужчины, получавшие ГТ, не приспосабливались к изменениям сексуальной функции, несмотря на снижение либидо. Авторы высказали предположение, что, поскольку мужчины, получающие АДТ, маловероятно, что восстановят базовую сексуальную функцию, стратегии лечения должны быть направлены не только на улучшение функции, но и на психоэмоциональное состояние.

В настоящее время, чаще всего применяют сочетанное лечение с использованием различных методов. Доказано, что комбинированное использование ЛТ и ХТ оказывает более выраженное негативное влияние на ЭФ, чем изолированное использование какого либо из методов. Другое исследование, в котором изучались пациенты, получавшие ЛТ, продемонстрировало, что 26 % мужчин, которые вдобавок получали ГТ, восстановили исходную ЭФ на 2 года позже по сравнению с 42 % мужчин, получавших только ЛТ [45].

Согласно статистическим данным, диагностика ранних форм рака предстательной железы (I, II стадии) улучшается с каждым годом и по данным за 2021 год составила 60,7 %, что увеличивает вероятность радикальной терапии с применением лучевой, гормональной терапии и оперативного лечения. Субъективно, наиболее труднопереносимые пациентами осложнения это недержание мочи, эректильная дисфункция. Согласно исследованиям, важно как можно в более ранний период после лечения начинать медицинскую реабилитацию с целью восстановления уровня эрекции и контроля мочеиспускания к дооперационному уровню для профилактики органических поражений и психоэмоционального стресса. С этой целью необходимо более таргетированное применение арсенала методов реабилитации, для достижения лучших результатов. Исходя из вышесказанного, перед современной онкоурологией и реабилитацией стоят задачи разработки эффективных методов диагностики, которые можно было бы использовать для определения оптимальных методов дальнейшей реабилитации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

**Funding.** This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rider J. R., Wilson K. M., Sinnott J. A., Kelly R. S., Mucci L. A., Giovannucci E. L. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):974-982. doi:10.1016/j.eururo.2016.03.027.
2. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Гафанов Р. А., Киричек А. А., Анжиганова Ю. В., Копыльцов Е. И., Сундуй Ю. Ю., Матвеев В. Б. «Промежуточный анализ неинтервенционного исследования по изучению эпидемиологии и естественного течения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России. *Онкоурология*. 2020;(3):90-101.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.
4. Wallis C. J. D, Saskin R., Choo R., Herschorn S., Kodama R. T., Satkunasivam R., Shah P. S., Danjoux C., Nam R. K. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):21-30. doi:10.1016/j.eururo.2015.11.010.
5. Gore J. L., Kwan L., Lee S. P., Reiter R. E., Litwin M. S. Survivorship beyond convalescence: 48-month quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Jun 16;101(12):888-92. doi: 10.1093/jnci/djp114.
6. Harmenberg U., Hamdy F. C., Widmark A., Lennernäs B., Nilsson S. Curative radiation therapy in prostate cancer. *Acta Oncol*. 2011 Jun;50(1):98-103. doi: 10.3109/0284186X.2010.576115.
7. Widmark A., Klepp O., Solberg A., Damber J. E., Angelsen A., Fransson P., Lund J. A., Tasdemir I., Hoyer M., Wiklund F., Fosså S. D. Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 Jan 24;373(9660):301-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61815-2.
8. Miller D. C., Wei J. T., Dunn R. L., Montie J. E., Pimentel H., Sandler H. M., McLaughlin P. W., Sanda M. G. Use of medications or devices for erectile dysfunction among long-term prostate cancer treatment survivors: potential influence of sexual motivation and/or indifference. *Urology*. 2006 Jul;68(1):166-71. doi: 10.1016/j.urology.2006.01.077.
9. Велиев Е. И., Петров С. Б. Результаты лечения ирритативных симптомов и удержание мочи у пациентов через год после позадилоной радикальной простатэктомии. *Урология и нефрология*. 2003;(1):15-17.
10. Роюк Р. В. Оптимизация методов диагностики и коррекции осложнений радикальной простатэктомии: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
11. Presti J. C. Jr., Schmidt R. A., Narayan P. A., Carroll P. R., Tanagho E. A. Pathophysiology of urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol*. 1990 May;143(5):975-8. doi:10.1016/s0022-5347(17)40155-8.
12. Sountoulides P., Vakalopoulos I., Kikidakis D., Charalampous S. Conservative management of post-radical prostatectomy incontinence. *Arch Esp Urol*. 2013 Oct;66(8):763-75.
13. Ribeiro L. H., Prota C., Gomes C. M., de Bessa J. Jr., Boldarine M. P., Dall'Oglio M. F., Bruschini H., Srougi M. Long-term effect of early postoperative pelvic floor biofeedback on continence in men undergoing radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):1034-9. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.040.
14. Berghmans B., Hendriks E., Bernards A., de Bie R., Omar M. I. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for urinary incontinence in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 6;(6):CD001202. doi:10.1002/14651858.CD001202.pub5.
15. Radadia K. D., Farber N. J., Shinder B., Polotti C. F., Milas L. J., Tunuguntla H. S. G. R. Management of Postradical Prostatectomy Urinary Incontinence: A Review. *Urology*. 2018 Mar;113:13-19. doi:10.1016/j.urology.2017.09.025.
16. Mazzola C., Mulhall J. P. Penile rehabilitation after prostate cancer treatment: outcomes and practical algorithm. *Urol Clin North Am*. 2011 May;38(2):105-18. doi: 10.1016/j.ucl.2011.03.002.
17. Tal R., Alphas H. H., Krebs P. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a metaanalysis. *J Sex Med*. 2009;6:2538-46.
18. Marien T., Sankin A., Lepor H. Factors predicting preservation of erectile function in men undergoing open radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2009Apr;181(4):1817-22. doi:10.1016/j.juro.2008.11.105.
19. Masterson T. A., Serio A. M., Mulhall J. P., Vickers A. J., Eastham J. A. Modified technique for neurovascular bundle preservation during radical prostatectomy: association between technique and recovery of erectile function. *BJU Int*. 2008 May;101(10):1217-22. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07511.x.
20. Nehra A., Goldstein I., Pabby A., Nugent M., Huang Y. H., de las Morenas A., Krane R. J., Udelson D., Saenz de Tejada I., Moreland R. B. Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *J*

Urol. 1996 Oct;156(4):1320-9. doi:10.1016/s0022-5347(01)65578-2.

21. Iacono F., Giannella R., Somma P., Manno G., Fusco F., Mirone V. Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005 May;173(5):1673-6. doi:10.1097/01.ju.0000154356.76027.4f.

22. Mulhall J. P., Graydon R. J. The hemodynamics of erectile dysfunction following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Int J Impot Res.* 1996 Jun;8(2):91-4.

23. Hakky T. S., Baumgarten A. S., Parker J., Zheng Y., Kongnyuy M., Martinez D., Carrion R. E. Penile rehabilitation: the evolutionary concept in the management of erectile dysfunction. *Curr Urol Rep.* 2014 Apr;15(4):393. doi:10.1007/s11934-014-0393-6. PMID: 24578299.

24. Mulhall J. P., Morgentaler A. Penile rehabilitation should become the norm for radical prostatectomy patients. *J Sex Med.* 2007 May;4(3):538-543. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00486.x.

25. Salonia A., Burnett A. L., Graefen M., Hatzimouratidis K., Montorsi F., Mulhall J. P., Stief C. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol.* 2012 Aug;62(2):273-86. doi:10.1016/j.eururo.2012.04.047.

26. Domes T., Chung E., DeYoung L., MacLean N., Al-Shaiji T., Brock G. Clinical outcomes of intracavernosal injection in postprostatectomy patients: a single-center experience. *Urology.* 2012 Jan;79(1):150-5. doi: 10.1016/j.urology.2011.09.009.

27. McCullough A. R., Hellstrom W. G., Wang R., Lepor H., Wagner K. R., Engel J. D. Recovery of erectile function after nerve sparing radical prostatectomy and penile rehabilitation with nightly intraurethral alprostadil versus sildenafil citrate. *J Urol.* 2010 Jun;183(6):2451-6. doi:10.1016/j.juro.2010.01.062.

28. Lu Z., Lin G., Reed-Maldonado A., Wang C., Lee Y. C., Lue T. F. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2017 Feb;71(2):223-233. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.050.

29. Zippe C. D., Raina R., Thukral M., Lakin M. M., Klein E. A., Agarwal A. Management of erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Curr Urol Rep.* 2001 Dec;2(6):495-503. doi:10.1007/s11934-001-0045-5.

30. Köhler T. S., Pedro R., Hendlin K., Utz W., Ugarte R., Reddy P., Makhlof A., Ryndin I., Canales B. K., Weiland D., Nakib N., Ramani A., Anderson J. K., Monga M. A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic

prostatectomy. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):858-62. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07161.x.

31. Глыбочко П. В., Матюков И. П., Аляев Ю. Г., Ахвледиани Н. Д., Иноятов Ж. Ш. Сексуальная функция пациентов, перенесших радикальную простатэктомию: современный взгляд на проблему. *Урология.* 2015(2):112-116.

32. Chen J., Sofer M., Kaver I., Matzkin H., Greenstein A. Concomitant use of sildenafil and a vacuum entrapment device for the treatment of erectile dysfunction. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):292-5. doi:10.1097/01.ju.0000098460.02560.fe.

33. Resnick M. J., Koyama T., Fan K. H., Albertsen P. C., Goodman M., Hamilton A. S., Hoffman R. M., Potosky A. L., Stanford J. L., Stroup A. M., Van Horn R. L., Penson D. F. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jan 31;368(5):436-45. doi:10.1056/NEJMoa1209978.

34. Barocas D. A., Alvarez J., Resnick M. J., Koyama T., Hoffman K. E., Tyson M. D., Conwill R., McCollum D., Cooperberg M. R., Goodman M., Greenfield S., Hamilton A. S., Hashibe M., Kaplan S. H., Paddock L. E., Stroup A. M., Wu X. C., Penson D. F. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *JAMA.* 2017 Mar 21;317(11):1126-1140. doi: 10.1001/jama.2017.1704.

35. Roach M. 3rd, Nam J., Gagliardi G., El Naqa I., Deasy J.O., Marks L. B. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S130-4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.094.

36. Incrocci L. Radiation therapy for prostate cancer and erectile (dys)function: the role of imaging. *Acta Oncol.* 2005;44(7):673-8. doi: 10.1080/02841860500326190.

37. Snyder K. M., Stock R. G., Buckstein M., Stone N. N. Long-term potency preservation following brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Jul;110(2):221-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10800.x.

38. Bolla M., Bossi A., Cozzarini C., Crook J., Widmark A., Wiegel T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2012 Jan;61(1):112-27. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.027.

39. Elterman D. S., Petrella A. R., Walker L. M., Van Asseldonk B., Jamnicky L., Brock G. B., Elliott S., Finelli A., Gajewski J. B., Jarvi K. A., Robinson J., Ellis J., Shepherd S., Saadat H., Matthew A. Canadian consensus algorithm for erectile rehabilitation following prostate cancer treatment. *Can Urol Assoc J.* 2018 Dec 3;13(8):239-245. doi:10.5489/cuaj.5653.

40. Zelefsky M. J., Shasha D., Branco R. D., Kollmeier M., Baser R. E., Pei X., Ennis R., Stock R., Bar-Chama N., Mulhall J. P. Prophylactic sildenafil citrate improves select aspects of sexual function in men treated with radiotherapy for prostate cancer. *J Urol*. 2014 Sep;192(3):868-74. doi:10.1016/j.juro.2014.02.097.
41. Teloken P.E., Parker M., Mohideen N., Mulhall J.P. Predictors of response to sildenafil citrate following radiation therapy for prostate cancer. *J Sex Med*. 2009 Apr;6(4):1135-1140. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.01170.x.
42. Higgins I. T. The epidemiology of cancer of the prostate. *J Chronic Dis*. 1975;28:343. doi:10.1016/0021-9681(75)90029-6.
43. Mazzola C. R., Mulhall J. P. Impact of androgen deprivation therapy on sexual function. *Asian J Androl*. 2012 Mar;14(2):198-203. doi:10.1038/aja.2011.106.
44. Donovan K. A., Gonzalez B. D., Nelson A. M., Fishman M. N., Zachariah B., Jacobsen P. B. Effect of androgen deprivation therapy on sexual function and bother in men with prostate cancer: A controlled comparison. *Psychooncology*. 2018 Jan;27(1):316-324. doi:10.1002/pon.4463.
45. Teloken P. E., Ohebshalom M., Mohideen N., Mulhall J. P. Analysis of the impact of androgen deprivation therapy on sildenafil citrate response following radiation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2521-5. doi:10.1016/j.juro.2007.08.007.
46. Zelefsky M. J., Shasha D., Bianco R. D., Kollmeier M., Baser R. E., Pei X., Ennis R., Stock R., Bar-Chama N., Mulhall J. P. Prophylactic sildenafil citrate improves select aspects of sexual function in men treated with radiotherapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):21-30. doi:10.1016/j.eururo.2015.11.010.
47. Gore J. L., Kwan L., Lee S. P., Reiter R. E., Litwin M. S. Survivorship beyond convalescence: 48-month quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Jun 16;101(12):888-92. doi: 10.1093/jnci/djp114.
48. Harmenberg U., Hamdy F. C., Widmark A., Lennernäs B., Nilsson S. Curative radiation therapy in prostate cancer. *Acta Oncol*. 2011 Jun;50(1):98-103. doi: 10.3109/0284186X.2010.576115.
49. Widmark A., Klepp O., Solberg A., Damber J. E., Angelsen A., Fransson P., Lund J. A., Tasdemir I., Hoyer M., Wiklund F., Fosså S. D. Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 Jan 24;373(9660):301-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61815-2.
50. Miller D. C., Wei J. T., Dunn R. L., Montie J. E., Pimentel H., Sandler H. M., McLaughlin P. W., Sanda M. G. Use of medications or devices for erectile dysfunction among long-term prostate cancer treatment survivors: potential influence of sexual motivation and/or indifference. *Urology*. 2006 Jul;68(1):166-71. doi: 10.1016/j.urology.2006.01.077.
51. Veliyev E. I., Petrov S.B. The results of treatment of irritative symptoms and retention of urine in patients a year after post-postoperative radical prostatectomy. *Urology and nephrology*. 2003;(1):15-17. (In Russ.).
52. Royuk R. V. Optimization of methods of diagnosis and correction of complications of radical prostatectomy : dissertation of the Candidate of Medical Sciences; 2007. (In Russ.).
53. Presti J. C. Jr., Schmidt R. A., Narayan P. A., Carroll P. R., Tanagho E. A. Pathophysiology of urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol*. 1990 May;143(5):975-8. doi:10.1016/s0022-5347(17)40155-8.
54. Sountoulides P., Vakalopoulos I., Kikidakis D., Charalampous S. Conservative management of post-radical prostatectomy incontinence. *Arch Esp Urol*. 2013 Oct;66(8):763-75.
55. Ribeiro L. H., Prota C., Gomes C. M., de Bessa J. Jr., Boldarine M. P., Dall'Oglio M. F., Bruschini H., Srougi M. Long-term effect of early postoperative pelvic floor biofeedback on continence in men undergoing radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):1034-9. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.040.
56. Berghmans B., Hendriks E., Bernards A., de Bie R., Omar M. I. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for urinary incontinence

## REFERENCES

1. Rider J. R., Wilson K. M., Sinnott J. A., Kelly R. S., Mucci L. A., Giovannucci E. L. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):974-982. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.027.
2. Alekseev B. Ya., Nyushko K. M., Gafanov R. A., Kirichek A. A., Anzhiganova Yu. V., Kopyltsov E. I., Sunduy Yu. Yu., Matveev V. B. Interim analysis of a non-interventional study on the epidemiology and natural course of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia. *Oncourology*. 2020;(3):90-101. (In Russ.).
3. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Edited by A. D. Kaprin V. V. Starinsky A. O. Shakhzadova M.: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia; 2022. (In Russ.).
4. Wallis C. J. D., Saskin R., Choo R., Herschorn S., Kodama R. T., Satkunasivam R., Shah P. S., Danjoux C., Nam R. K. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate



in men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 6;(6):CD001202. doi:10.1002/14651858.CD001202.pub5.

15. Radadia K. D., Farber N. J., Shinder B., Polotti C. F., Milas L. J., Tunuguntla H. S. G. R. Management of Postradical Prostatectomy Urinary Incontinence: A Review. *Urology.* 2018 Mar;113:13-19. doi:10.1016/j.urology.2017.09.025.

16. Mazzola C., Mulhall J. P. Penile rehabilitation after prostate cancer treatment: outcomes and practical algorithm. *Urol Clin North Am.* 2011 May;38(2):105-18. doi: 10.1016/j.ucl.2011.03.002.

17. Tal R., Alphas H. H., Krebs P. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a metaanalysis. *J Sex Med.* 2009;6:2538-46.

18. Marien T., Sankin A., Lepor H. Factors predicting preservation of erectile function in men undergoing open radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2009 Apr;181(4):1817-22. doi:10.1016/j.juro.2008.11.105.

19. Masterson T. A., Serio A. M., Mulhall J. P., Vickers A. J., Eastham J. A. Modified technique for neurovascular bundle preservation during radical prostatectomy: association between technique and recovery of erectile function. *BJU Int.* 2008 May;101(10):1217-22. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07511.x.

20. Nehra A., Goldstein I., Pabby A., Nugent M., Huang Y. H., de las Morenas A., Krane R. J., Udelson D., Saenz de Tejada I., Moreland R. B. Mechanisms of venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *J Urol.* 1996 Oct;156(4):1320-9. doi:10.1016/s0022-5347(01)65578-2.

21. Iacono F., Giannella R., Somma P., Manno G., Fusco F., Mirone V. Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005 May;173(5):1673-6. doi:10.1097/01.ju.0000154356.76027.4f.

22. Mulhall J. P., Graydon R. J. The hemodynamics of erectile dysfunction following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Int J Impot Res.* 1996 Jun;8(2):91-4.

23. Hakky T. S., Baumgarten A. S., Parker J., Zheng Y., Kongnyuy M., Martinez D., Carrion R. E. Penile rehabilitation: the evolutionary concept in the management of erectile dysfunction. *Curr Urol Rep.* 2014 Apr;15(4):393. doi:10.1007/s11934-014-0393-6. PMID: 24578299.

24. Mulhall J. P., Morgentaler A. Penile rehabilitation should become the norm for radical prostatectomy patients. *J Sex Med.* 2007 May;4(3):538-543. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00486.x.

25. Salonia A., Burnett A. L., Graefen M., Hatzimouratidis K., Montorsi F., Mulhall J. P., Stief C. Prevention and management of postprostatectomy

sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol.* 2012 Aug;62(2):273-86. doi:10.1016/j.eururo.2012.04.047.

26. Domes T., Chung E., DeYoung L., MacLean N., Al-Shaiji T., Brock G. Clinical outcomes of intracavernosal injection in postprostatectomy patients: a single-center experience. *Urology.* 2012 Jan;79(1):150-5. doi:10.1016/j.urology.2011.09.009.

27. McCullough A. R., Hellstrom W. G., Wang R., Lepor H., Wagner K. R., Engel J. D. Recovery of erectile function after nerve sparing radical prostatectomy and penile rehabilitation with nightly intraurethral alprostadil versus sildenafil citrate. *J Urol.* 2010 Jun;183(6):2451-6. doi:10.1016/j.juro.2010.01.062.

28. Lu Z., Lin G., Reed-Maldonado A., Wang C., Lee Y. C., Lue T. F. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2017 Feb;71(2):223-233. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.050.

29. Zippe C. D., Raina R., Thukral M., Lakin M. M., Klein E. A., Agarwal A. Management of erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Curr Urol Rep.* 2001 Dec;2(6):495-503. doi:10.1007/s11934-001-0045-5.

30. Köhler T. S., Pedro R., Hendlin K., Utz W., Ugarte R., Reddy P., Makhlof A., Ryndin I., Canales B. K., Weiland D., Nakib N., Ramani A., Anderson J. K., Monga M. A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):858-62. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07161.x.

31. Glybochko P. V., Matyukov I. P., Alyaev Yu. G., Akhvediani N. D., Inoyatov Zh. Sh. Sexual function of patients undergoing radical prostatectomy: a modern view on the problem. *Urology* 2015(2):112-116. (In Russ.).

32. Chen J., Sofer M., Kaver I., Matzkin H., Greenstein A. Concomitant use of sildenafil and a vacuum entrapment device for the treatment of erectile dysfunction. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):292-5. doi:10.1097/01.ju.0000098460.02560.fe.

33. Resnick M. J., Koyama T., Fan K. H., Albertsen P. C., Goodman M., Hamilton A. S., Hoffman R. M., Potosky A. L., Stanford J. L., Stroup A. M., Van Horn R. L., Penson D. F. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jan 31;368(5):436-45. doi:10.1056/NEJMoa1209978.

34. Barocas D. A., Alvarez J., Resnick M. J., Koyama T., Hoffman K. E., Tyson M. D., Conwill R., McCollum D., Cooperberg M. R., Goodman M., Greenfield S., Hamilton A. S., Hashibe M., Kaplan S. H., Paddock L. E., Stroup A. M., Wu X. C., Penson D. F. Association Between Radiation Therapy, Surgery,

- or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *JAMA*. 2017 Mar 21;317(11):1126-1140. doi:10.1001/jama.2017.1704.
35. Roach M. 3rd, Nam J., Gagliardi G., El Naqa I., Deasy J.O., Marks L. B. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S130-4. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.094.
36. Incrocci L. Radiation therapy for prostate cancer and erectile (dys)function: the role of imaging. *Acta Oncol*. 2005;44(7):673-8. doi:10.1080/02841860500326190.
37. Snyder K. M., Stock R. G., Buckstein M., Stone N. N. Long-term potency preservation following brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2012 Jul;110(2):221-5. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10800.x.
38. Bolla M., Bossi A., Cozzarini C., Crook J., Widmark A., Wiegel T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012 Jan;61(1):112-27. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.027.
39. Elterman D. S., Petrella A. R., Walker L. M., Van Asseldonk B., Jamnicky L., Brock G. B., Elliott S., Finelli A., Gajewski J. B., Jarvi K. A., Robinson J., Ellis J., Shepherd S., Saadat H., Matthew A. Canadian consensus algorithm for erectile rehabilitation following prostate cancer treatment. *Can Urol Assoc J*. 2018 Dec 3;13(8):239-245. doi:10.5489/cuaj.5653.
40. Zelefsky M. J., Shasha D., Branco R. D., Kollmeier M., Baser R. E., Pei X., Ennis R., Stock R., Bar-Chama N., Mulhall J. P. Prophylactic sildenafil citrate improves select aspects of sexual function in men treated with radiotherapy for prostate cancer. *J Urol*. 2014 Sep;192(3):868-74. doi:10.1016/j.juro.2014.02.097.
41. Teloken P.E., Parker M., Mohideen N., Mulhall J.P. Predictors of response to sildenafil citrate following radiation therapy for prostate cancer. *J Sex Med*. 2009 Apr;6(4):1135-1140. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01170.x.
42. Higgins I. T. The epidemiology of cancer of the prostate. *J Chronic Dis*. 1975;28:343. doi:10.1016/0021-9681(75)90029-6.
43. Mazzola C. R., Mulhall J. P. Impact of androgen deprivation therapy on sexual function. *Asian J Androl*. 2012 Mar;14(2):198-203. doi:10.1038/aja.2011.106.
44. Donovan K. A., Gonzalez B. D., Nelson A. M., Fishman M. N., Zachariah B., Jacobsen P. B. Effect of androgen deprivation therapy on sexual function and bother in men with prostate cancer: A controlled comparison. *Psychooncology*. 2018 Jan;27(1):316-324. doi:10.1002/pon.4463.
45. Teloken P. E., Ohebshalom M., Mohideen N., Mulhall J. P. Analysis of the impact of androgen deprivation therapy on sildenafil citrate response following radiation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2521-5. doi:10.1016/j.juro.2007.08.007.