



Pediatrian (St. Petersburg)

Том (Volume) 12
Выпуск (Issue) 3
2021

ISSN 2079-7850 (Print)
ISSN 2587-6252 (Online)

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

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



Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., ректор ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Р.А. Насыров (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю.С. Александрович (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Г. Васильев (ведущий редактор) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.А. Пахомова (технический редактор) — ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.А. Аверин — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, доцент. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Баиров — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

А.А. Баранов — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

Д. Венто — доцент (Италия).

А.В. Губин — доктор медицинских наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ, (Москва).

В.А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург).

Е.Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.А. Корниенко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.И. Краснощекова — доктор биологических наук. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

Л.С. Намазова-Баранова — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

В.И. Орел — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.Б. Осипов — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.Н. Панферов — доктор психологических наук, проф. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

С.Т. Посохова — доктор психологических наук, проф. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

Н.В. Скрипченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine), Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

R.A. Nasyrov (Deputy Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.S. Alexandrovich (Deputy Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.G. Vasiliev (Leading Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.A. Pakhomova — Technical Editor. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.A. Awerin — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Arsentiev — Associate Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Bairov — Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

A.A. Baranov — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution "Science Center of Children's Health" (Moscow, Russia).

G. Vento — Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

A.V. Gubin — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Moscow, Russia).

V.A. Ilukhina — Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

E.N. Imyanitov — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.A. Kornienko — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.I. Krasnoshekhova — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

L.S. Namazova-Baranova — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

V.I. Oryol — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.B. Osipov — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.N. Panferov — Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

S.T. Posokhova — Prof., PhD (psychology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

N.V. Skripchenko — Prof., MD, PhD (medicine). Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый научно-практический журнал

ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

eISSN 2587-6252

Key title: *Pediatr (Saint Petersburg)*

Abbreviated key title: *Pediatr (St.-Peterbg.)*

Выходит 6 раз в год

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
ООО «Эко-Вектор»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия

ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Подписка на печатную версию: Объединенный каталог «Пресса России» <https://www.pressa-ri.ru>
подписной индекс
70479 — на полугодие
81557 — на год

Издатель, учредитель:

ООО «Эко-Вектор»

Наумов П. А. (генеральный директор)

Репьева Н. Н. (выпускающий редактор)

Смирнова И. В. (корректор)

Еленин В. А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;

тел: (812) 784-97-51

e-mail: nl@eco-vector.com

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе
Правительства Санкт-Петербурга

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 13,25.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург,

наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.

Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 1-6844-1v.

Подписано в печать 20.09.2021

На обложке — фрагмент скульптуры
«Доктор и больной», автор — академик
И.Я. Гинцбург (1859–1939), добрый друг
Юлии Ароновны Менделеевой (ректора
ЛПМИ с 01.04.1925 по 1949 г.) и ее семьи.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, содержащихся в настоящем
издании, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

В.Н. Тимченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Д. Харазова — доктор биологических наук, проф., зав. кафедрой. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

В.Г. Часнык — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

Г. Алиев — доктор биологических наук, проф., президент и исполнительный директор «Галли», Международный биомедицинский научно-исследовательский институт (Сан-Антонио, Техас, США).

Ф. Бистони — проф. Госпиталь Санта-Мария-Делла-Мизерикордия, Университет Перуджи (Перуджа, Италия).

В.В. Бржеский — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.М. Булатова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.А. Горьковская — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Гром — профессор, отделение ревматологии. Детский госпиталь (Цинцинати, США).

В.И. Гузева — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.Д. Дидур — доктор медицинских наук, проф., врио директора. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург).

П.Дж.Дж. Зауер — проф. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

З.В. Земцовский — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Р. Карелина — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Д.С. Коростовцев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю.В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

С.А. Лытаев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.Л. Микиртичан — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.В. Микляева — доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

Ю.В. Наточин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

С. Нехай — проф., Университет Говарда (США).

Г.А. Новик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Б. Пальчик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ф.П. Романюк — доктор медицинских наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Д. Савенкова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.С. Симакходский — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

И.Г. Солдатова — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

С.Л. Соловьева — доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.В. Столярова — доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.А. Суслова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н. Татевян — проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

Н.П. Шабалов — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

В.К. Юрьев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

V.N. Timchenko — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.D. Harazova — Prof., PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Chasnyk — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Editorial Council

G. Aliev — Prof., PhD (biology), President and CEO "GALLY" International Biomedical Research Institute Inc. (San Antonio, TX, USA)

F. Bistoni — Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).

V.V. Brzhesky — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.M. Bulatova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.A. Gorkovaya — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. Grom — Prof., MD, PhD (medicine) Division of Rheumatology. Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

V.I. Guzeva — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.D. Didur — Prof., PhD (medicine), Acting Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

P.J.J. Sauer — Prof., MD, PhD. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).

E.V. Zemtsovsky — Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

N.R. Karelina — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

D.S. Korostovtsev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Lobzin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), director of Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

S.A. Lytaev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.L. Mikiritchichan — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.V. Mikliaeva — Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Natochin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

S. Nekhai — Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

G.A. Novik — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.B. Pal'chik — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

F.P. Romaniuk — Prof., PhD (medicine), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

N.D. Savenkova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.S. Simakhodskiy — Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.G. Soldatova — Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

S.L. Solovieva — Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

M.V. Stolyarova — Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.A. Suslova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

N. Tatevian — Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

N.P. Shabalov — Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V.K. Yuryev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Е.А. Шеварева, Л.А. Федорова,
О.В. Невмержицкая*

Об отсутствии необходимости назначения антибактериальной
терапии новорожденным от матерей с клиническим
хориоамнионитом 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*О.В. Корякина, О.П. Ковтун, А.У. Сабитов,
Л.Г. Фечина, П.Г. Костромина, С.И. Михайловская,
А.В. Репакова*

Клинические и электронейромиографические признаки
химиоиндуцированной полиневропатии у детей с острым
лимфобластным лейкозом 15

*Ю.М. Томилина, Г.В. Чистоусова,
Л.В. Софронова*

Результаты лечения детей с врожденной дисфункцией коры
надпочечников, проживающих в Пермском крае 25

*П.А. Соболевская, А.Н. Гвоздецкий,
В.И. Утехин, Е.В. Ефимова, С.Р. Куварзин,
Т.В. Федоткина, Л.П. Чурилов*

Экспериментальное моделирование поведенческих
нарушений, сопровождающих тиреоидит Хасимото,
с помощью специфических иммуноглобулинов 31

*В.С. Василенко, Е.А. Курникова, В.А. Гостимский,
С.В. Шендеров, А.Е. Блинов, О.Н. Варламова,
Е.А. Дементьева*

Уровни ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО- α у мужчин среднего
возраста со стентированными коронарными артериями
после повторной реваскуляризации миокарда 43

◆ ОБЗОРЫ

Н.В. Паршина, Л.А. Данилова, Н.С. Дехтярева

Гиперлактатемия и лактат-ацидоз
в практике педиатра 51

*А.И. Храмов, Р.А. Насыров,
Г.Ф. Храмова*

Применение цифровых технологий в работе патологоанатома:
обучение использованию систем автоматического распознавания
речи 63

◆ EDITORIAL

*E.A. Shevareva, L.A. Fedorova,
O.V. Nevmerzhiiskaia*

About the absence of the need to prescribe
antibacterial therapy to newborns from mothers
with clinical chorioamnionitis 5

◆ ORIGINAL STUDIES

*O.V. Koryakina, O.P. Kovtun, A.U. Sabitov,
L.G. Fechina, P.G. Kostromina, S.I. Mikhailovskaya,
A.V. Repakova*

Clinical and electromyography characteristics
of chemotherapy-induced polyneuropathy in children
with acute lymphoblastic leukemia 15

*Yu.M. Tomilina, G.V. Chistousova,
L.V. Sofronova*

The results of therapy of congenital adrenal hyperplasia in
children in Perm Region 25

*P.A. Soblevskaia, A.N. Gvozdeckii,
V.I. Utekhin, E.V. Efimova, S.R. Kuvarzin,
T.V. Fedotkina, L.P. Churilov*

Experimental modeling of behavioral disorders
accompanying Hashimoto's thyroiditis by means
of specific immunoglobulins 31

*V.S. Vasilenko, E.A. Kurnikova, V.A. Gostimskiy,
S.V. Shenderov, A.E. Blinov, O.N. Varlamova,
E.A. Dement'eva*

Levels IL-4, IL-8, TNF- α in middle-aged men
with stented coronary arteries after repeated myocardial
revascularization 43

◆ REVIEWS

N.V. Parshina, L.A. Danilova, N.S. Dekhtyareva

Hyperlactatemia and lactate acidosis in the practice
of pediatricians 51

*A.I. Khramtsov, R.A. Nasyrov,
G.F. Khramtsova*

Application of digital technology in the work of a pathologist:
guidelines for learning how to use speech recognition
systems 63

◆ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

В.Н. Горбунова, Н.В. Бучинская

Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы
I и II типов 69

◆ CONGENITAL METABOLIC DISEASES

V.N. Gorbunova, N.V. Buchinskaia

Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis
type I and II 69

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

И.В. Карголь, М.В. Земляных

Эмоциональные и поведенческие компоненты в структуре
стресса infertility у женщин с бесплодием 85

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

I.V. Kargol, M.V. Zemlianykh

Emotional and behavioral components of infertility-related
stress experienced by infertile women 85

◆ ЮБИЛЕИ

Д.О. Иванов, Н.Д. Савенкова

Альберт Вазгенович Папаян — выдающийся ученый,
педиатр, педагог (к 85-летию со дня рождения) 93

◆ ANNIVERSARIES

D.O. Ivanov, N.D. Savenkova

Albert Vazgenovich Papayan – outstanding scientist,
pediatrician, teacher (towards 85th anniversary) 93

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 101

◆ INFORMATION

Rules for authors 101



急性淋巴细胞白血病儿童化疗所致多发性神经病变的临床和神经肌电图征象的研究

CLINICAL AND ELECTROMYOGRAPHY CHARACTERISTICS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED POLYNEUROPATHY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

© O.V. Koryakina¹, O.P. Kovtun¹, A.U. Sabitov¹, L.G. Fechina², P.G. Kostromina², S.I. Mikhailovskaya², A.V. Repakova²

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

For citation: Koryakina OV, Kovtun OP, Sabitov AU, Fechina LG, Kostromina PG, Mikhailovskaya SI, Repakova AV. Clinical and electromyography characteristics of chemotherapy-induced polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):15-23. <https://doi.org/10.17816/PED12315-23>

Received: 14.04.2021

Revised: 18.05.2021

Accepted: 23.06.2021

绪论在血液学中,迫切需要解决的问题之一是成血细胞增多。现代治疗方法已明显改善了成血细胞增多症的预后。然而,化疗的使用伴随着高频率的药物并发症,包括那些与神经毒性有关的。在疾病的主要临床症状之外加上神经系统症状会显著加重患者病情的严重程度,影响预后和生活质量。本文介绍急性淋巴细胞白血病患者化疗引起的多神经病变的神经生理学特点。

本研究的目的是比较急性淋巴细胞白血病患者化疗引起的多神经病变的临床表现和神经生理征象。

材料与方法。以The Regional Children's Clinical Hospital of Yekaterinburg在2019-2020年为基础,对21例年龄为3至17岁儿童的临床图像进行分析并评价神经电图(ENMG)研究。

结果。在儿童研究组中,根据神经生理学研究,几乎所有患者(95.2%)在诱导化疗阶段就确定了周围性多神经病变的体征。腓骨神经运动轴突神经病的优势被揭示。同时,25%的患者记录了临床表现。在4个月的动态随访中,所有有周围神经损伤神经生理体征的儿童都出现了相应的神经症状。根据ENMG的研究结果,出现了消极的趋势。混合型多神经病变患者增加了1.7倍。在每三分之一的儿童中,M波的振幅和冲动传导速度的速率都有所下降。

结论。所获得的数据决定了需要尽早采用神经生理学方法进行研究,以确定急性淋巴细胞白血病患者接受化疗时神经毒性并发症形成的高危人群,并及时预约一套复杂的治疗措施。

关键词: 化疗; 神经毒性; 多神经病; 神经肌电描记术; 急性白血病。

Background. The Hemoblastoses are one of the urgent problems of oncohematology. Modern methods for the treatment of hemoblastoses have improved the prognosis significantly. However, the use of chemotherapy is accompanied by a high frequency of drug complications, including those associated with neurotoxicity. The addition of neurological symptoms to the main clinical picture of the disease significantly aggravates the patient's condition, affects the prognosis and quality to life.

Aim. Compare clinical picture and neurophysiological signs of chemo-induced polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia.

Materials and methods. Neurological examination and electromyography (EMG), were conducted in 21 children aged 3 to 17 years in Regional Children Clinical Hospital of Yekaterinburg from 2019 to 2020.

Results. In the study group, the signs of peripheral polyneuropathy, were revealed in almost all patients receiving induction chemotherapy (95.2%) while clinical neurological symptoms were found in 25% patients. During a 4-month follow-up, all children with subclinical signs of peripheral nerve damage developed corresponding neurological symptoms. According to EMG, the number of patients with mixed polyneuropathy increased by 1.7 times. In every third child, the amplitude of the M-response and nerve conduction velocity, were decreased.

Conclusions. Therefore, neurophysiological examination should be performed at an early stage to identify high-risk groups for neurotoxic complications in children with acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy as timely administration of therapeutic treatment is required.

Keywords: chemotherapy; neurotoxicity; polyneuropathy; electromyography; leukemia.

绪论

成血细胞病是儿童最常见的肿瘤血液学疾病之一。据世界统计,这种疾病的发病率为每10万儿童3.3-4.7。与此同时,急性淋巴母细胞白血病占显著优势,根据不同的作者,高达75-85%。现代治疗方法对成血细胞增多症患者的预后有明显改善,目前5年生存率达90%。然而,化疗的使用经常伴随着副作用,包括神经毒性。该病主要临床表现中出现的神经系统症状加重了患者病情的严重程度,常导致功能障碍,显著影响患者的生活质量[7]。长春新碱是长春花的衍生物,在急性淋巴细胞白血病中被积极用于治疗。使用该药物时最常见的神经毒性并发症之一是周围多神经病变[8,9]。该疾病的主要临床症状以个体障碍或运动、感觉和自主障碍的组合为特征。运动神经病表现为肌肉无力、肌肉萎缩、周围深腱反射减少或丧失。在严重的多神经病变中,活动范围的减少限制了日常生活的活动。下肢肌无力决定步态的变化。上肢抓取小物体出现异常,自助行动出现困难。感觉障碍通常从四肢远端开始,对称地根据手套和袜状丘疹-紫癜综合征(PPGSS),向近端扩散。感觉异常通常以烧灼感、刺痛或疼痛的形式出现,也可能有麻木感,这导致患肢的活动量减少[9,10]。周围神经病变的主要诊断方法是肌电图研究,它确定周围神经的位置、性质和损伤程度。根据各种文献资料可知,在接受长春新碱治疗的儿童患者中,ENMG参数变化的比例高达90%[1-4,6]。

目前,在国内外文献中,大部分研究都集中在对神经毒性神经障碍的发生频率、结构及临床特点的研究上。在俄罗斯研究人员的科学工作中,获得了儿童和青少年成血细胞病神经肌肉并发症患病率的数据,并将临床图像系统化。提出了急性白血病和淋巴瘤化疗性多神经病变的严重程度分类,并确定了其电生理特征。根据化疗的持续时间和强度比较患者神经肌肉并发症的严重程度[4]。国外的一项研究评价了长春新碱的神经毒性作用。接受治疗的儿童中有71%患有神经障碍。在他们的研究中,作者根据其临床严重程度对神经毒性并发症进行了分级[11]。

目前,尽管化疗并发症的研究很活跃,但神经毒性反应的预后参数尚未确定,此类患者的规范化管理问题尚未解决,这就需要深入研究。

本研究的目的是比较急性淋巴细胞白血病患者化疗引起的多神经病变的临床表现和神经生理征象。

材料与研究方法

该研究涉及21例3至17岁的新诊断急性淋巴细胞白血病患者。2019-2020年期间,所有患儿均按照The Regional Children's Clinical Hospital of Yekaterinburg ALL-MB-2015方案进行方案化疗。该研究方案包括由神经科医师检查,神经肌电图评估胫神经(拇展肌)、腓深神经(趾短伸肌)的运动纤

维和腓浅神经及腓肠神经感觉纤维。对研究组儿童获得的数据进行比较分析,采用普遍接受的规范值[5]。表1为肌电图主要指标的相应规范。

为了确定神经功能障碍的严重程度,使用了NIS LL量表,考虑到儿童年龄进行了修改。

初始检查在诱导化疗的最后阶段进行(研究1)。对有临床神经表现的患儿给予神经代谢治疗。在巩固治疗期间的4个月后对临床和神经生理特征进行反复评估(研究2)。

使用Microsoft Excel、Statistica for Windows 6.0软件包、Microsoft office Excel 2007 for Windows,采用变分法进行统计处理。

结果与讨论

在研究时,儿童的年龄从3岁到17岁,平均年龄为 9.0 ± 3.4 岁。在所有年龄组中,小学学龄儿童占42.8% ($n=9$),学龄前儿童和青少年人数相同,各为38.6% ($n=6$)。患者性别分布差异无统计学意义,男性占47.6% ($n=10$),女性占52.4% ($n=11$)。

初诊时,根据神经学检查,14.3%的儿童($n=3$)出现运动障碍,9.5%的儿童肌肉力量和敏感性下降($n=2$)。本组患者中有4例下肢肌腱反射下降,占19.0%。采用NIS LL量表评估神经功能缺损的严重程度,评分结果见表2。

对所有处于诱导化疗阶段的儿童进行原发性ENMG研究。尽管23.8% ($n=5$)的患者出现了神经状态障碍,但在研究

组中,几乎所有95.2%患者($n=20$)的M-反应和冲动传导速度(ICV)都出现了变化,这表明了神经纤维病变的轴突或脱髓鞘性质。获得的结果与科学文献的数据相对应,其中表明轴突病的特点是在神经组织损伤的早期阶段,以肌肉力量和肌腱反射保存的形式出现的临床表现发展迟缓[5]。

图中显示了根据原发性ENMG研究结果,神经纤维损伤类型的分布和周围神经结构变化的性质。

根据ENMG研究,在所有患者中确定了病变的多神经炎性质。在绝大多数病例中,75%的儿童($n=15$)有双侧周围神经损伤,25.0%的患者($n=5$)发现不对称紊乱。

因此,根据ENMG研究,在20例患者中发现了周围神经损伤的迹象。同时,有17例患者M-反应水平下降,下降率为89.5%。研究组有2例患者出现冲动传导速度的孤立性干扰,对应10.5%(见表3)。

表4显示了对感觉神经纤维的ENMG研究结果,其中47.3% ($n=9$)患者出现传导异常。根据神经系统状态评估,9.5% ($n=2$)的检查儿童发现敏感性障碍。

第二阶段研究在化疗诱导疗程结束后,巩固治疗期间进行。该研究包括对患者神经系统状况的重新评估。其中一名儿童的下肢近端肌肉力量下降了3个点,远端肌肉力量下降了4个点,导致了步态障碍。14例(66.7%)下肢远端肌肉力量下降达4个点,表现为踮起脚尖和脚跟困难。所有患者均出现膝关节和跟腱反射抑制。所有儿童都有不同程度严重的

表1 / Table 1

神经肌电图检查各项指标的正常值
Reference EMG values

指标 / Value	m.AH / n.TS	m.EDB / n.PS	n.PS S	n.S
响应振幅, mV/mkV / Amplitude of the response, mV/mkV	>3.0	>3.5	5-30	5-30
冲动传导速度, m/sec. / Nerve conduction velocity, m/sec.	>40	>40	>45	>45
残留潜伏期, msec / Residual latency, msec	<3.5	<3.5	-	-

注: AH—驱动大脚趾的肌肉; EDB—手指的短伸肌; n.TS—胫骨神经, n.PS—腓骨的神经, n.PS S—腓浅神经; n.S—小腿神经; 响应幅度, mV—肌肉对刺激的反应能力; 残留潜伏期一指从受到刺激的时刻到神经刺激远端发生兴奋的一段时间延迟。

Note. AH - abductor hallucis; EDB - extensor digitorum brevis; n. TS - tibial nerve; n. PS - peroneal nerve; n. PS S - superficial peroneal nerve; n. S - sural nerve; amplitude of the response, mV - muscle ability to respond to irritation; residual latency - time delay between when the stimulus is given to nerve excitation (with nerve stimulation at the distal point).

表2 / Table 2

NISLL量表评估急性淋巴细胞白血病患者诱导化疗阶段的神经功能缺损, 研究1
Assessment of neurological deficits in children with acute lymphoblastic leukemia with the NIS LL scale at the stage of induction chemotherapy, study No. 1

研究1 / Study No. 1		分数 平均值±标准差 / Score Mean value ± Std.dev.
肌肉强度 / Muscle strength	髋关节屈曲 / hip flexion	0
	髋关节伸展 / hip extension	0
	膝弯曲 / knee flexion	0
	膝伸展 / knee extension	0
	踝关节弯曲 / ankle flexion	0.1±0.18
	踝关节伸展 / ankle extension	0.1±0.18
	脚趾弯曲 / toe flexion	0.29±0.49
	脚趾伸展 / toe extension	0.29±0.49
反射 / Reflexes	膝反射 / knee reflex	0.29±0.49
	阿奇里斯反射 / ankle reflex	0.38±0.62
灵敏度 / Sensitivity	触觉灵敏度 / tactile sensitivity	0.29±0.49
	痛觉敏感性 / pain sensitivity	0.19±0.34
	振动灵敏度 / vibration sensitivity	0
	肌肉骨骼痛感觉 / muscular-articular sensitivity	0

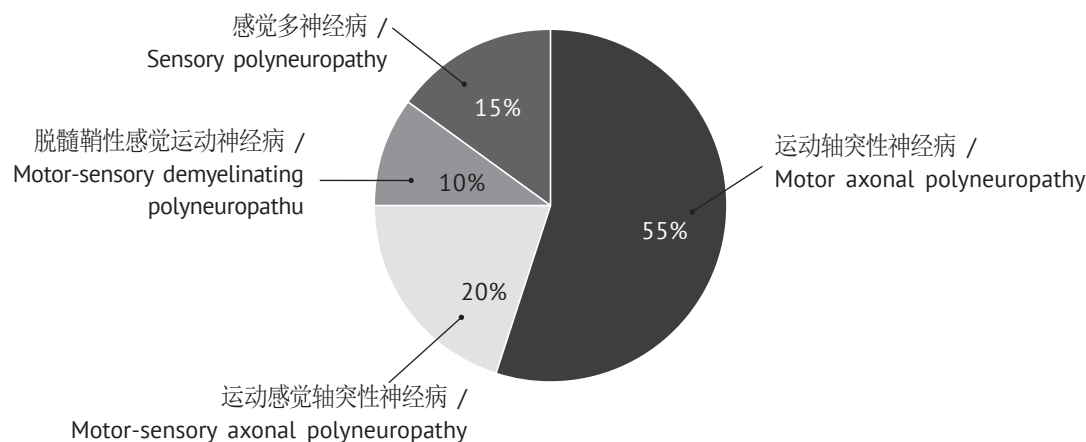


图. 根据诱导化疗期神经肌电图结果分析急性淋巴瘤细胞白血病多神经病变的神经纤维病变类型及周围神经改变的性质
 Figure. Distribution of polyneuropathies by types of damage to nerve fibers and the nature of changes in peripheral nerves in children with acute lymphoblastic leukemia according to the results of ENMG-test at the stage of induction chemotherapy

下肢疼痛的主诉。值得注意的是，23.8%（ $n=5$ ）患者的触觉和疼痛敏感性异常，9.5%（ $n=2$ ）患者的振动敏感性和肌肉骨骼感觉下降。表5显示了重复检查时神经功能缺损的数据。因此，在巩固化疗期间动态评估儿童神经系统状态时，NIS LL量表的点数增加了。

在ENMG研究的分析中，根据神经纤维损伤的类型和周围神经改变的性

质，45.0%（ $n=9$ ）的病例检测到运动性轴索多发性神经病变，35.0%（ $n=7$ ）的病例检测到运动感觉轴突性神经病变，而10.0%（ $n=2$ ）的病例检测到脱髓鞘性感觉运动神经病和感觉多神经病变。

因此，在动态ENMG研究中，在3名在初始研究中有运动纤维损伤的患者中发现了感觉纤维损伤。在一个有感觉多神经病变症状的病人中，检测到运动纤维

表3 / Table 3

急性淋巴细胞白血病患儿的肌电图检查及诱导化疗期运动纤维的评价（ $M \pm m$ ），研究1
 Results of the ENMG-test of children with acute lymphoblastic leukemia, assessment of motor fibers at the stage of induction chemotherapy ($M \pm m$), study No. 1

指标 / Value	m.AH 右边 / right side	m.AH 左边 / left side	m.EDB 右边 / right side	m.EDB 左边 / left side
响应振幅, mV / Amplitude of the response, mV	7.0±2.94	6.4±3.35	2.4±1.42	2.5±1.57
冲动传导速度, m/sec. / Nerve conduction velocity, m/sec.	49.2±6.07	48.9±6.0	45.9±4.28	46.6±6.15
残留潜伏期, msec / Residual latency, msec	2.2±0.94	2.1±0.78	2.8±1.29	2.9±1.89

注：AH—大脚趾的内收肌；EDB—短指伸肌；响应振幅，mV—肌肉对刺激的反应能力；残留潜伏期—指从受到刺激的时刻到神经刺激远端发生兴奋的一段时间延迟。

Note. AH - abductor hallucis; EDB - extensor digitorum brevis; amplitude of the response, mV - muscle ability to respond to irritation; residual latency - time delay between when the stimulus is given to nerve excitation (with nerve stimulation at the distal point).

表4 / Table 4

急性淋巴细胞白血病患者神经电图检查及诱导化疗期感觉纤维评估结果 ($M \pm m$), 研究1
Results of the ENMG-test of children with acute lymphoblastic leukemia, assessment of sensory fibers at the stage of induction chemotherapy ($M \pm m$), study No. 1

指标 / Value	n.PS S 右边 / right side	n.PS S 左边 / left side	n.S 右边 / right side	n.S 左边 / left side
响应振幅, mkV / Amplitude of the response, mkV	10.4±5.6	8.5±5.8	9.2±5.04	11.2±6.81
冲动传导速度, m/s / Nerve conduction velocity, m/sec.	49.9±7.67	50.1±6.59	46.0±6.32	46.7±6.5
潜伏期, ms / Latency, msec.	1.7±0.3	1.8±0.4	2.3±0.45	2.3±0.51

注: n.PS S—腓浅神经; n.S—小腿神经。
Note. n.PS S - superficial peroneal nerve; n.S - sural nerve.

表5 / Table 5

急性淋巴细胞白血病患者化疗巩固期神经功能缺损的NIS LL量表评价, 研究2
Assessment of neurological deficits in children with acute lymphoblastic leukemia with the NIS LL scale at the stage of consolidating chemotherapy, study No. 2

研究2 / Study No. 2		分数 平均值±标准差 / Score Mean value ± Std.dev.
肌肉强度 / Muscle strength	髋关节屈曲 / hip flexion	0.29±0.52
	髋关节伸展 / hip extension	0.19±0.34
	膝弯曲 / knee flexion	0.57±1.03
	膝伸展 / knee extension	0.43±1.78
	踝关节弯曲 / ankle flexion	1.24±1.53
	踝关节伸展 / ankle extension	1.24±1.53
	脚趾弯曲 / toe flexion	2.19±1.26
	脚趾伸展 / toe extension	2.1±1.3
反射 / Reflexes	膝反射 / knee reflex	2.05±0.28
	阿奇里斯反射 / ankle reflex	2.33±0.54
灵敏度 / Sensitivity	触觉灵敏度 / tactile sensitivity	0.67±0.95
	痛觉敏感性 / pain sensitivity	0.57±0.87
	振动灵敏度 / vibration sensitivity	0.38±0.62
	肌肉骨骼痛感觉 / muscular-articular sensitivity	0.48±0.73

的额外累及。在一个案例中, 观察到积极的动力学, 在一个运动感觉多发性神经病变的儿童, 感觉类型的神经纤维的恢复是确定的。

将ENMG第2项研究的各项指标与初诊数据进行对比分析, 20.0%的儿童 ($n=4$) 表现为阳性动力学, 表现为M-反应和

冲动传导速度的振幅增加, 上述参数未归一化。50.0%的患者 ($n=10$) 未观察到显著的动态变化, 6名儿童神经系统状态保持异常。在剩下的30.0% ($n=6$) 中, 根据ENMG数据, 以M-反应和冲动传导速度振幅下降的形式记录了负动力学, 主要发生在下肢远端 (表6、7)。

表6 / Table 6

急性淋巴细胞白血病患者神经肌电图检查结果及化疗巩固期运动纤维的评价 ($M\pm m$), 研究2
Results of the ENMG-test of children with acute lymphoblastic leukemia, assessment of motor fibers at the stage of consolidation chemotherapy ($M\pm m$), study No. 2

指标 / Value	m.AH 右边 / right side	m.AH 左边 / left side	m.EDB 右边 / right side	m. EDB 左边 / left side
响应振幅, mV / Amplitude of the response, mV	7.6±3.29	7.6±3.73	2.2±1.26	2.1±1.27
冲动传导速度, m/s Nerve conduction velocity, m/sec.	48.2±3.2	48.5±6.16	47.5±6.08	45.3±4.63

表7 / Table 7

急性淋巴细胞白血病患者神经肌电图检查结果及化疗巩固期感觉纤维的评价 ($M\pm m$), 研究2
Results of the ENMG-test of children with acute lymphoblastic leukemia, assessment of sensory fibers at the stage of consolidation chemotherapy ($M\pm m$), study No. 2

指标 / Value	n.PS S 右边 / right side	n.PS S 左边 / left side	n.S 右边 / right side	n.S 左边 / left side
响应振幅, mV / Amplitude of the response, mV	11,8±4,91	10,7±6,95	11,2±3,74	10,3±5,79
冲动传导速度, m/s Nerve conduction velocity, m/sec.	47±4,61	47,9±4,99	44,5±4,06	44,3±3,2

将巩固化疗期4个月后的临床影像学资料与ENMG研究结果进行比较,发现神经学表现与仪器检查结果一致。

因此,在接受化疗的急性淋巴细胞白血病患者中,在诱导治疗阶段,在ENMG研究中95.2% ($n=20$) 的病例中发现周围多发性神经病变的迹象。同时,神经纤维病变的类型和周围神经病变的性质表现出不同的变异,以运动轴突腓骨神经病变为主,占55.0% ($n=11$)。根据临床图像分析和ENMG研究结果,75.0%的儿童 ($n=15$) 显示周围神经亚临床改变。仅25.0%的病例 ($n=5$) 出现神经表现,主要表现为运动障碍。

在4个月的动态随访中,所有确定周围神经损伤亚临床症状的患者都出现了相应的神经症状。根据反复的ENMG研

究,有运动感觉多发性神经病变体征的患者类别增加了1.7倍。在对ENMG指标的比较分析中,几乎每三名儿童(30.0%, $n=6$) 都出现了M-反应和冲动传导速度振幅下降的负面动态。

结论

获得的数据表明,化疗诱导的多发性神经病变在急性淋巴细胞白血病患者中患病率很高。根据ENMG研究,几乎所有患者在诱导化疗的最后阶段都发现了周围神经损伤的初始亚临床征候,随后增加了临床表现和神经纤维损伤的增加。因此,为了及早发现化疗患儿周围神经系统的变化,有必要在临床前阶段进行神经生理检查,以确定临床神经系统疾病形成的危险群体,及时安排复杂的治疗措施。

REFERENCES

1. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.И., и др. Периферические полиневропатии, индуцированные различными химиотерапевтическими агентами: современное состояние проблемы // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 2. – С. 105–109. [Vatutin NT, Sklyannaya EV, El'-Khatib MI, et al. Peripheral polyneuropathies induced by various chemotherapeutic agents: current state of the problem *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016;61(2):105-106. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109
2. Делягин В.М., Сердюк О.А., Корепанова Е.А., Мякишева Т.А. Состояние нервно-мышечного аппарата у детей на фоне химиотерапии по данным электрофункциональных методов исследования // Практическая медицина. – 2014. – № 3. – С. 85–89. [Delyagin VM, Serdyuk OA, Korepanova EA, Myakisheva TA. The condition of the neuromuscular apparatus in children with the previous chemotherapy according to the data of electro-functional research methods. *Practical Medicine*. 2014;(3):85-89. (In Russ.)]
3. Ковражкина Е.А. Аксональные полинейропатии: патогенез и лечение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 6. – С. 22–25. [Kovrazhkina EA. Axonal polyneuropathies: pathogenesis and treatment. *Journal of Neurology and Psychiatry Korsakov SS*. 2013;113(6):22-25. (In Russ.)]
4. Политова Е.А., Заваденко Н.Н., Румянцев А.Г. Нервно-мышечные расстройства при терапии острых лейкозов и лимфом // Онкогематология. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 24–31. [Politova EA, Zavadenko NN, Rumyantsev AG. Neuromuscular disorders in acute leukemia and lymphoma treatment. *Oncohematology*. 2013;8(4):24-31. (In Russ.)]
5. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Sanadze AG, Kasatkina LF. *Klinicheskaya elektromiografiya dlya prakticheskikh nevrologov*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)]
6. Шарипова М.Г., Смирнов Д.С., Якупов М.Р., Спичак И.И. Химиоиндуцированная полинейропатия у детей с онкологической патологией // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2016. – № 1. – С. 53–61. [Sharipova MG, Smirnov DS, Yakupov MR, Spichak II. *Khimioidutsirovannaya polineuropatiya u detey s onkologicheskoy patologiei*. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2016;1:53-61. (In Russ.)]
7. Bjornard KL. Peripheral neuropathy in children and adolescents treated for cancer. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(10):744-754. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30236-0
8. Madsen ML, Due H, Ejksjær N, et al. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: A systematic review. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2019;84(3): 471-485. DOI: 10.1007/s00280-019-03884-5
9. Mora E, Smith EM, Donohoe C, Hertz DL. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Am J Cancer Res*. 2016;6(11): 2416-2430.
10. Gilchrist LS, Marais L, Tanner L. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children. *Support Care Cancer*. 2014;22(2): 359-366. DOI: 10.1007/s00520-013-1981-6
11. Guram S, Richards E, Messahel B. Investigating vincristine neurotoxicity in paediatric haematology/oncology patients: A role for genotyping. *Archives of Disease in Childhood*. 2016;101: A15.

◆ Information about the authors

Oksana V. Koryakina – MD, PhD, Associate Professor, Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics. Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: koryakina09@mail.ru

Olga P. Kovtun – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector. Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics, Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining. Ural State Medical University. Ekaterinburg, Russia. E-mail: usma@usma.ru

◆ Информация об авторах

Оксана Валерьевна Корякина – канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. E-mail: koryakina09@mail.ru

Ольга Петровна Ковтун – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, ректор. Кафедра поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. E-mail: usma@usma.ru

◆ Information about the authors

Alebai U. Sabitov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Prorector. Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology. Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: postdiplom@usma.ru

Larisa G. Fechina – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology. Center for Pediatric Oncology and Hematology. Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia. E-mail: fechinalg@mis66.ru

Polina G. Kostromina – neurologist. Neurological Department. Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia. E-mail: chusovitina.polina@mail.com

Svetlana I. Mikhailovskaya – Head of the Department of Functional Diagnostics. Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia. E-mail: tuss166@yandex.ru.

Anna V. Repakova – functional diagnostics doctor, Department of Functional Diagnostics. Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia. E-mail: koryakina09@mail.ru

◆ Информация об авторах

Алебай Усманович Сабитов – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии, проректор. Кафедра инфекционных болезней и клинической иммунологии. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. E-mail: postdiplom@usma.ru

Лариса Геннадьевна Фечина – канд. мед. наук, заместитель главного врача по онкологии и гематологии. Центр детской онкологии и гематологии. ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия. E-mail: fechinalg@mis66.ru

Полина Геннадьевна Костромина – врач-невролог. Неврологическое отделение. ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия. E-mail: chusovitina.polina@mail.com

Светлана Ивановна Михайловская – заведующая отделением функциональной диагностики. ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия. E-mail: tuss166@yandex.ru.

Анна Викторовна Репакова – врач функциональной диагностики. ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия. E-mail: koryakina09@mail.ru.

心肌重建术后冠状动脉支架置入术的中年男性IL-4、IL-8和TNF- α 水平的研究

LEVELS IL-4, IL-8, TNF- α IN MIDDLE-AGED MEN WITH STENTED CORONARY ARTERIES AFTER REPEATED MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

© V.S. Vasilenko¹, E.A. Kurnikova², V.A. Gostimskiy¹, S.V. Shenderov², A.E. Blinov¹, O.N. Varlamova¹, E.A. Dement'eva¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State Budget Institution Health Care, City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia

For citation: Vasilenko VS, Kurnikova EA, Gostimskiy VA, Shenderov SV, Blinov AE, Varlamova ON, Dement'eva EA. Levels IL-4, IL-8, TNF- α in middle-aged men with stented coronary arteries after repeated myocardial revascularization. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):43-50. <https://doi.org/10.17816/PED12343-50>

Received: 15.04.2021

Revised: 14.05.2021

Accepted: 23.06.2021

绪论。目前,已经确定炎症细胞因子参与了冠心病发展的各个阶段。已有科学证明,冠心病的严重程度与促炎细胞因子水平的增加直接相关,而促炎白细胞介素IL-8和抗炎白细胞介素IL-4的作用数据相互矛盾。

本研究的目的是评估反复冠脉支架置入的各种冠心病患者的促炎细胞因子(IL-8, TNF- α)和抗炎白细胞介素(IL-4)水平。

材料与方法。通过固相酶免疫分析的方法,对28例曾发生心肌梗死并支架植入术的梗死相关动脉患者进行细胞因子测定,这些患者因急性冠状动脉综合征的发展而再次住院,并进行了冠状动脉反复支架植入术。对24例慢性心脏病患者的细胞因子水平进行了测定,这些患者此前曾发生心肌梗死,并对梗死相关动脉进行支架植入术,这些患者入院接受分期冠状动脉支架植入术。

结果。慢性冠脉综合征患者IL-4水平在参考值范围内,急性冠脉综合征患者IL-4水平升高分别为 3.70 ± 0.24 和 359.80 ± 66.94 pg/ml, $p \leq 0.001$ 。慢性冠脉综合征患者IL-8水平也在参考值范围内,而急性冠脉综合征组IL-8分别升高 7.34 ± 1.29 和 69.75 ± 18.25 pg/ml, $p \leq 0.001$ 。

关键词: 急性冠脉综合征; 慢性冠状动脉综合征; 心肌梗死; 冠状动脉支架; 细胞因子; IL-4; IL-8; 肿瘤坏死因子; 心肌梗塞。

Background. It has now been established that inflammatory cytokines are involved in all the stages of the development of coronary heart disease. It has been scientifically proved that the severity of coronary heart disease directly correlates with the increase in the level of proinflammatory cytokines, while data on the role of proinflammatory interleukin IL-8 and anti-inflammatory interleukin IL-4 are contradictory.

The aim of the study was to evaluate the levels of proinflammatory cytokines (IL-8, TNF- α) and anti-inflammatory interleukin (IL-4) in patients with various forms of coronary heart disease who underwent re-stenting of the coronary arteries.

Materials and methods. By the method of enzyme-linked immunosorbent assay, the levels of cytokines were determined in 28 patients who had previously undergone myocardial infarction with stenting of an infarct-related artery, re-admitted due to the development of acute coronary syndrome, who underwent repeated stenting of coronary arteries. The same method was performed on 24 patients who also had previously undergone myocardial infarction with stenting of the infarction-associated artery, who were admitted to the clinic for staged stenting of the coronary arteries.

Results. In patients with chronic coronary syndrome the levels of IL-4 do not exceed the reference values, in patients with acute coronary syndrome the levels of IL-4 there was an increase 3.70 ± 0.24 and 359.80 ± 66.94 pg/ml, $p \leq 0.001$. In patients with chronic coronary syndrome the levels of IL-8 do not exceed the reference values, in patients with acute coronary syndrome the levels of IL-8 there was an increase 7.34 ± 1.29 and 69.75 ± 18.25 pg/ml, $p \leq 0.001$.

Conclusions. The increase in the level of IL-4 has a compensatory character and, along with a slight increase in TNF- α , can be considered as a positive factor stabilizing the course of the disease.

Keywords: acute coronary syndrome; chronic coronary syndrome; myocardial infarction; stenting of coronary arteries; cytokines; interleukin-4; interleukin-8; tumor necrosis factor alpha; myocardial infarction.

研究现实性

尽管冠心病 (CHD) 的各种治疗 (比如计算机断层扫描冠状动脉造影术, 血管内成像方法) 和诊断方法不断被引入临床实践, 但在经济发达国家, 心血管系统疾病仍在人口死亡率和致残率中占据领先地位[2,13]。

在工业化国家, 35岁以上的人群中, 冠心病几乎占有所有死亡人数的三分之一[11]。根据Rosstat的数据, 在俄罗斯联邦循环系统疾病的死亡率结构中, 2018年冠心病占有所有病例的一半以上 (52.6%) [21]。尽管全国所有主要诊所都在广泛采用有创治疗冠心病的方法, 但2018年有54.427人因心肌梗死死亡 (循环系统疾病死亡结构的6.5%), 这明显超过了北美和欧洲的类型指标[2,3]。

冠心病的危险因素包括高水平的低密度脂蛋白 (VLDL)、糖尿病、肥胖、恶性高血压、家族史、肾病、自身免疫性疾病、吸烟、可卡因或安非他明滥用、慢性艾滋病毒和贫血[8]。冠心病发展的主要病因因素有: 动脉粥样硬化, 单核白细胞浸润的慢性炎性病变, 血管平滑肌细胞增殖, 细胞外基质积聚[10,20]。

急性冠脉病变包括: 伴/不伴ST段抬高的心肌梗死 (ACS—急性冠脉综合征)、不稳定性心绞痛, 其心肌损害程度不同[3]。

慢性冠状动脉病变的临床变异包括心绞痛患者、近期心力衰竭患者、无症状患者或近期行心肌血运重建术的患者。

急性冠状动脉病变最常见的原因是动脉粥样硬化斑块的轮胎受损, 这是动脉粥样硬化血栓形成的一个触发器。同时, 冠状动脉狭窄程度并不总是达到临界值。另一个原因是冠状动脉原发性血栓形成, 这是在凝血系统紊乱的背景下发生的, 或在不以冠状动脉狭窄为特征的心律失常的背景下发生的。不总是需要冠状动脉支架的原因之一是冠状动脉的自发剥离, 这导致心肌梗死的发展, 最常在年轻和中年妇女中观察到[1]。而最罕见的原因被认为是由内皮或血管功能障碍引起的冠状动脉血管痉挛 (Prinzmetal心绞痛的一种变体) [9]。

根据各种资料, ST段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者中约40–60%的患者患有多血管冠状动脉疾病 (MVCAD—multivessel coronary disease) [18,19]。多血管缺血性心脏病是在两条或两条以上的大冠状动脉 (直径 $\geq 2.5\text{mm}$) 存在血流动力学显著狭窄 ($>70\%$) 时确定的[5]。心肌血管重建术的策略, 如在一次住院或进行分期血管重建术的同时对所有血流动力学显著的冠状动脉狭窄或仅梗死相关动脉进行支架植入术, 随后对血流动力学显著的狭窄进行支架植入术, 在这组患者中尚未得到明确的确定, 仍是讨论的主题[4,6]。最近的一项研究证实 (对来自10个随机试验的7423名患者进行meta分析), 完全性血运重建术 (CR) 患者的MACE (Major adverse cardiovascular events) (死亡/心肌梗死/卒中) 发生率显著低于梗死相关的动脉血运重建术患者。这种显著下降主要是由于在完全性血运重建术组中反复血运重建术的频率较低, 在STEMI期间进行完全性血运重建术时比期更明显[17]。

炎症因子和生长因子参与了冠心病发展的各种分子/细胞途径,包括STAT(转录激活因子)、MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)和SMAD(转录因子家族)[7,15]。临床研究表明,促炎细胞因子(干扰素- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-9和IL-17)水平的升高与冠状动脉造影确定的冠状动脉损伤程度直接相关。目前对冠心病患者IL-4水平的研究显示了矛盾的结果[14]。IL-8作为冠心病风险指标的作用也相当模糊。在实验研究中观察到的IL-8的促炎和抗缺血的主要特性可能部分解释了IL-8与动脉粥样硬化相关的心血管疾病风险的不一致关系[16]。从结构上看,IL-8是一种白细胞趋化剂,也存在于动脉粥样硬化斑块中,通过增加白细胞外渗和内皮细胞的黏附,促进其不稳定性的发展[12]。同时,IL-8在缺血组织中加速新生血管,促进血管生成。根据一些数据,高水平的IL-8不能被认为是未来心血管疾病风险的标志,而不管潜在原因,它们都与死亡风险增加有关[16]。

因此,炎症生物标志物,特别是促炎和抗炎细胞因子,在冠心病的发生和发展中发挥重要作用。他们的研究有助于更好地了解血管损伤的机制,并为预测冠心病患者的治疗结果提供最客观的标志物。

本研究的目的是评估在接受冠状动脉支架植入式支架治疗的各种冠心病患者中促炎细胞因子(IL-8,TNF- α)和抗炎白细胞介素(IL-4)的水平。

材料与方法

这项研究是根据2000年修订的《良好临床实践标准》(Good Clinical Practice)和《世界医学协会赫尔辛基

宣言》的原则《在人的参与下进行科学医学研究的道德原则》进行的。本研究的方案由研究中心的伦理委员会批准。在纳入研究之前,所有患者均获得书面知情同意。

研究对象为男性患者52例,慢性冠脉综合征(CCS)组年龄为45-59岁,急性冠脉综合征组年龄为46-60岁。

排除标准:I型和II型糖尿病;需要肾脏替代治疗的慢性肾脏疾病;持续的炎症性疾病可能会影响细胞因子状态的额外变化;冠心病的血管痉挛与非冠状动脉特征。

所有患者被分为两组:

第一组包括28名(53.9%)确诊为急性冠脉综合征的男性(急性冠脉综合征随后发展为不稳定心绞痛,在过去的2-6年期间有STEMI病史,使用药物涂层支架对梗死依赖动脉进行血运重建)。在这组中,对血流动力学显著狭窄的患者反复进行急诊支架植入术;

第二组包括24名(46.1%)因慢性冠脉综合征入院的男性,既往有2-6个月的病史。STEMI与使用药物涂层支架进行梗死依赖动脉血管重建。在这一组中,对血流动力学显著的狭窄进行分期(计划)支架植入。

所有患者都接受了全面的临床检查。根据研究目的,在冠状动脉造影前,检测患者血液中促炎细胞因子(TNF- α , IL-8)和抗炎白细胞介素(IL-4)。采用固相酶免疫分析法,在Uniplan仪器(Pikon有限公司,俄罗斯)上使用

试剂“ELISA-IL-4”、“ELISA-IL-8”和“ELISA-TNF-alpha”(Cytokin有限责任公司, 圣彼得堡)。冠状动脉狭窄程度是使用安装在GE Healthcare上的标准狭窄分析程序(Stenosis Analysis)评估的。用二维超声心动图Simpson法计算射血分数。

所得数据使用IBM SPSS Statistics 16统计数据研究程序进行处理。为了评估两组具有正态分布的指标值之间的差异,使用了Student的*t*检验。结果以百分数和算术平均数及其标准误差(*M*±*m*)的形式表示。

结果与讨论

根据冠状动脉病变的狭窄程度和位置对两组患者进行分组。第二组慢性冠状动脉综合征患者比第一组急性冠状动脉综合征患者发生包膜动脉狭窄的可能性显著(*p*<0.01)。同时,大多数病例

(83%) 80至90%诊断为狭窄(*p*<0.01)。第一组急性冠脉综合征患者中,超过半数(60%)患者出现冠状动脉狭窄90-95%(*p*<0.01),主要是前室间动脉(40%)和右冠状动脉(50%)受损(见表1)。

因此,急性冠脉综合征患者多次行冠状动脉支架植入术(第一组),冠状动脉狭窄程度较低或较高的情况比有6个月冠脉支架植入术史的慢性冠脉综合征患者更常见。STEMI与使用药物涂层支架进行梗死依赖动脉血管重建(第二组)。同时,第一组患者包膜动脉失败的发生率较低,前室间动脉失败的发生率较高。两组患者右冠状动脉病变数量基本相同。

所有患有慢性冠脉综合征的第二组患者左室射血分数均有保留(54-63%)。第一组急性冠脉综合征患者左室射血分数保持中等(46-67%)。第一组

表1 / Table 1

急性冠状动脉综合征和慢性冠状动脉综合征患者冠状动脉狭窄程度
The degree of coronary arteries stenosis in different patients groups with with stable and unstable angina pectoris

动脉/ Coronary arteries	狭窄程度 / The degree of stenosis						一共 / Total	
	70-80 %		80-90%		90-95%			
	第一组/ Group 1	第二组/ Group 2	第一组/ Group 1	第二组/ Group 2	第一组/ Group 1	第二组/ Group 2	第一组/ Group 1	第二组/ Group 2
心室间前动脉/ Left anterior descending artery	2 (7.1%)	0	5 (17.9%)	4 (17%)	3 (10.7%)	0	10 (35.7%)**	4 (17%)
动脉回旋支/ Left circumflex artery	0	0	4 (14.3%)	12 (50%)*	3 (10.7%)	0	3 (25%)	12 (50%)*
右冠状动脉/ Right coronary artery	3 (10.8%)	0	6 (21.4%)	4 (17%)	2 (7.1%)	4 (17%)	15 (39.3%)	8 (33%)
一共/ Outcome	5 (17.9%)	0	15 (53.6%)	20 (83%)**	8 (28.5%)	4 (17%)*	28 (100%)	24 (100%)

* 相对于组1的差异有统计学意义, *p*≤0.01; ***p*≤0.001。
* Differences with group 1 are statistically valid at *p*≤0.01; ** at *p*≤0.001.

急性冠脉综合征患者的平均射血分数 (46.4 ± 0.8) 明显低于第二组慢性冠脉综合征患者 (59 ± 0.6) ($p \leq 0.001$)。在第一组急性冠脉综合征的16名患者 (57%) 中发现心肌收缩障碍, 仅在第二组为4名慢性冠脉综合征的患者 (17%) ($p \leq 0.01$)。

在此基础上, 建立了急性和慢性冠状动脉综合征患者冠心病的危险因素。

高脂血症在第一组急性冠脉综合征患者中更常见 ($p \leq 0.05 - 0.001$)。同时, 两组患者均出现三级高血压 ($p \leq 0.001$)。慢性阻塞性肺疾病、I-II级肥胖及吸烟在组间无统计学差异, 仅第一组急性冠脉综合征患者有增加的趋势 (见图2)。

尽管两组患者均接受了他汀类药物的支持治疗, 但第一组患者出现高脂血症的频率更高。这很可能是由于动脉

粥样硬化过程更活跃, 与第二组患者不同, 这导致了急性冠脉综合征的发展。

在慢性冠脉综合征患者 (第二组) 中, 促炎和抗炎细胞因子水平均无显著变化。IL-4、IL-8、TNF- α 指标均在参考区间内。与此相反, 在冠状动脉检测过的急性冠脉综合征患者 (第一组) 中, 促炎IL-8和抗炎IL-4的平均组指标均非常高 (见表3)。

结果, IL-8、IL-4和TNF- α 组之间的差异具有统计学意义 ($p \leq 0.01 - 0.001$), 在急性冠脉综合征的第一组患者中, 这些白细胞介素升高。同时, 急性冠脉综合征组所有患者 (100%) IL-4、IL-8水平均高于参考值。IL-4水平的升高可能具有与促炎细胞因子相关的代偿特性, 可被认为是稳定疾病进程的积极因素。我们没有发现急性冠脉综合征患者中TNF- α 值有统计学意义的变化, 这也可以被认为是促进不稳定性心绞痛病程的一个因素。

表2 / Table 2

急性冠脉综合征和慢性冠脉综合征患者冠心病的危险因素
 Risk Factors of CAD in different patients groups

指标 / Indication	1第一组 / Group 1 (n=28)		第二组 / Group 2 (n=24)		差异有统计学意义(t) / Statistics significance of differences (t)
	n	%	n	%	
高脂血症 (LDL>1.8mmol/L) / Hyperlipidemia(LDL>1.8mmol/L)	14	50	6	25	$p \leq 0,001(3,7)$
高血压第2、3期 / Hypertensive disease 2 and 3 stage	28	100	24	100	$p \leq 0,001(4,1)$
慢性阻塞性肺疾病 / Chronic obstructive pulmonary disease	5	19	3	12,5	$p > 0,05(0,9)$
吸烟 / Smoking	12	42,9	10	41,7	$p \leq 0,05(2,4)$
I-II级肥胖 / Obesity I-II stage	14	50	6	25	$p > 0,05(1,7)$

表3 / Table 3

急性冠脉综合征和慢性冠脉综合征患者细胞因子水平的变化
Levels of cytokines in different patients groups

患者组 / Groups of patients	IL-4 (0-4pg/ml)*	IL-8 (0-10pg/ml)*	TNF-α (0-6pg/ml)*
1第一组/ Group 1(n=28)	359.80±66.94	69.75±18.25	1.83±0.31
第二组/ Group 2(n=24)	3.70±0.24	7.34±1.29	0.04±0.004
差异有统计学意义(t)/ Statistics significance of differences (t)	p≤0.001(5.3)	p≤0.01(3.4)	p≤0.001(5.8)

* 根据实验室数据参考时间间隔。
* Reference interval according to laboratory data.

考虑到一组白细胞介素水平升高的患者，需要注意的是冠状动脉狭窄程度并不显著，因为无论冠状动脉损伤程度如何，促炎和抗炎细胞因子水平均有升高。然而，根据Echo-KG，在IL-4水平较正常值上限增加50倍以上的患者中观察到心肌收缩性障碍。在一项临床血液测试中，白细胞介素水平升高的患者与第二组患者相比，红细胞沉降率增加。

结论

1、在慢性冠状动脉综合征患者中（既往2-6个月有ST段抬高的心肌梗死病史并使用药物涂层支架进行依赖性动脉梗死血管重建的患者），促炎和抗炎细胞因子水平均无变化。

2、在之前2-6个月接受梗死依赖动脉支架植入术的所有患者中，促炎细胞因子和抗炎细胞因子水平均有升高，因临床表现为急性冠脉综合征而多次手术的患者。

结论

最有可能的是，IL4水平的升高具有代偿性，并与TNF-α的轻微升高一起被认为是稳定疾病进程的积极因素。

REFERENCES

1. Жукова Н.С., Шахнович Р.М., Меркулова И.Н., и др. Спонтанная диссекция коронарных артерий // Кардиология. 2019. Т. 59, № 9. С. 52–63. [Zhukova NS, Shakhnovich RM, Merkulova IN, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Kardiologiia*. 2019;59(9): 52-63. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2019.9.10269

2. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Национальные рекомендации. [Интернет]. М., 2017. – 288 с. [Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017. Natsional'nye rekomendatsii. [Internet]. Moscow, 2017. 288 p. (In Russ.)] Доступ по ссылке: <https://scardio.ru/content/Guidelines/Cardiovascular-prof-2017.pdf>

3. Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) // Евразийский кардиологический журнал. 2020. Т. 1. С. 4–77. [Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation (STEMI). *Eurasian Heart Journal*. 2020;1: 4-77. (In Russ.)] DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-4-77

4. Bajraktari G, Jashari H, Ibrahim P, et al. Complete revascularization for patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Coron Artery Dis*. 2018;29(3): 204-215. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000602

5. Cui K, Lyu S, Song X, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Staged Percutaneous Coronary Intervention for Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Disease. *Am J Cardiol*. 2019;124(3):334-342. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.04.048

6. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, et al. Complete or culprit-only revascularization patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention for: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(4):315-324. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.11.047
7. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, et al. Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Frontiers in Immunology.* 2018;9:2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031
8. George J, Mathur R, Shah AD, et al. Ethnicity and the first diagnosis of a wide range of cardiovascular diseases: Associations in a linked electronic health record cohort of 1 million patients. *PLoS One.* 2017;12(6): e0178945. DOI: 10.1371/journal.pone.0178945
9. Helwani MA, Amin A, Lavigne P, et al. Etiology of Acute Coronary Syndrome after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2018;128(6):1084-1091. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002107
10. Khera AV, Kathiresan S. Is coronary atherosclerosis one disease or many? Setting realistic expectations for precision medicine. *Circulation.* 2017;135(11):1005-1007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026479
11. Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, et al. Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4): CD012318. DOI: 10.1002/14651858.CD012318.pub2
12. Martins TB, Anderson JL, Muhlestein JB, et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(6): 906-913. DOI: 10.1309/Q3E6-KF0Q-D3U3-YL6T
13. McNamara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integr Pharm Res Pract.* 2019;8:1-11. DOI: 10.2147/IPRPS133088
14. Min X, Lu M, Tu S, et al. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4013685. DOI: 10.1155/2017/4013685
15. Mirzaei H, Ferns GA, Avan A. Cytokines and microRNA in coronary artery disease. *Adv Clin Chem.* 2017;82:47-70. DOI: 10.1016/bs.acc.2017.06.004
16. Moreno Velásquez I, Gajulapuri A, Leander K, et al. Serum IL8 is not associated with cardiovascular events but with all-cause mortality. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):34. DOI: 10.1186/s12872-019-1014-6
17. Osman M, Khan SU, Farjo PD, et al. Meta-analysis comparing complete versus infarct-related artery revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction and multivessel coronary disease. *Am J Cardiol.* 2020;15;125(4):513-520. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.11.017
18. Pimor A, Auffret V, Didier R, et al. Immediate complete revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease treated by primary percutaneous coronary intervention: Insights from the ORBI registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111(11):656-665. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.08.005
19. Pineda AM, Carvalho N, Gowani SA, et al. Managing multivessel coronary artery disease in patients with ST-elevation myocardial infarction: a comprehensive review. *Cardiol Rev.* 2017;25(4):179-188. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000110
20. Pothineni NVK, Subramany S, Kuriakose K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(43):3195-3201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx362
21. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь–декабрь 2018 года [интернет]. [Estestvennoe dvizhenie naselenija v razreze sub#ektov Rossiiskoi Federacii za janvar'–dekabr' 2018 goda. [internet] (In Russ.)] Режим доступа: https://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/edn12-18.htm. Дата обращения: 03.09.2021.

◆ Information about the authors

Vladimir S. Vasilenko – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Владимир Станиславович Василенко – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru

◆ Information about the authors

Elena A. Kurnikova – MD, PhD, Head of Regional Vascular Center. St. Petersburg State Budget Institution Health Care, City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kurnikovaelena221281@yandex.ru

Vadim A. Gostimskiy – postgraduate student, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gostimsky@hotmail.com

Sergey V. Shenderov – MD, PhD, Head of Separation Endovascular Surgery. St. Petersburg State Budget Institution Health Care, City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s.shenderov@mail.ru

Aleksandr E. Blinov – Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Aleks.blinov@mail.ru

Olga N. Varlamova – Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ol.varlamova@bk.ru

Elena A. Dementeva – Junior researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zorra2@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Елена Анатольевна Курникова – канд. мед. наук, руководитель Регионального сосудистого центра. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kurnikovaelena221281@yandex.ru

Вадим Александрович Гостимский – аспирант, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gostimsky@hotmail.com

Сергей Валерьевич Шендеров – канд. мед. наук, заведующий отделением РХМДиЛ. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: s.shenderov@mail.ru

Александр Евгеньевич Блинов – научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Aleks.blinov@mail.ru

Ольга Николаевна Варламова – научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ol.varlamova@bk.ru

Елена Александровна Дементьева – младший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: zorra2@yandex.ru



高乳酸血症和乳酸酸中毒在儿科医师的实践

HYPERLACTATEMIA AND LACTATE ACIDOSIS IN THE PRACTICE OF PEDIATRICIANS

© N.V. Parshina, L.A. Danilova, N.S. Dekhtyareva

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Parshina NV, Danilova LA, Dekhtyareva NS. Hyperlactatemia and lactate acidosis in the practice of pediatricians. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):51-61. <https://doi.org/10.17816/PED12351-61>

Received: 08.04.2021

Revised: 17.05.2021

Accepted: 23.06.2021

儿科医生对血液中乳酸水平的评估有时会造成困难。乳酸盐是葡萄糖、脂肪酸和一些可互换氨基酸的细胞代谢产物。血液中的乳酸标准不是由国际标准定义的,因此它取决于实验室中使用的方法学和试剂。血液中的乳酸水平是其形成和利用过程之间平衡的结果。导致血乳酸增加的主要原因是无氧肌肉活动(剧烈运动、癫痫)、肺部和心脏疾病(呼吸衰竭、循环功能不全)、肝肾功能受损、糖尿病、败血症、休克和新生儿一些严重异常、线粒体疾病、药物、维生素不足。诊断和预后解释血乳酸水平的可能性还没有用尽。乳酸酸中毒是由某些病理条件(疾病或综合征)引起的高乳酸血症的危险并发症,可导致死亡。确定乳酸酸中毒的原因是选择治疗策略的关键因素。乳酸性昏迷是一种罕见但可能的糖尿病并发症,需要在重症监护病房进行强化综合治疗。儿科医生应该能够评估血液中的乳酸水平,分析高乳酸血症的可能原因,并知道乳酸酸中毒发展的行动算法。

关键词: 乳酸; 乳酸酸中毒; 乳酸性昏迷; 线粒体疾病; 诊断; 治疗。

Assessment of blood lactate / lactic acid levels by a General pediatrician is sometimes difficult. Lactate is a product of cellular metabolism of glucose, fatty acids, and some interchangeable amino acids. The norm of lactate in the blood is not defined by international standards, so it depends on the methodology and reagents used in the laboratory. The level of lactate in the blood is the result of an equilibrium between the processes of its formation and utilization. The leading causes of increased blood lactate are anaerobic muscle activity (heavy exercise, seizures), impaired liver and kidney function, lung and heart diseases (respiratory failure, circulatory failure), diabetes, sepsis, regional tissue circulatory disorders (burns and injuries), shocks, some severe abnormalities in the condition of newborns, mitochondrial diseases, and medications. Lactatacidosis is a rare dangerous complication caused by certain pathological conditions (diseases or syndromes), which can end in death. Identification of the cause of lactic acidosis and differential diagnosis of its type is a crucial factor for choosing a treatment strategy. Lactatacidotic coma in diabetes mellitus is a rare, but possible complication, that requires intensive complex treatment in intensive care units. The pediatrician should be able to assess the level of lactate in the blood, analyze the possible causes of hyperlactatemia, and know the algorithm of actions in the development of lactate acidosis.

Keywords: lactate; lactic acidosis; lactic acidotic coma; mitochondrial diseases; diagnosis; treatment.

在儿科内分泌科、儿科、新生儿科、神经科、外科和其他专科医生的诊断算法中，排除不同变体的血糖失调。实验室标准被认为是毛细血管血液中葡萄糖和乳酸指标的结合研究。由普通儿科医生评估血液中的乳酸水平可能会造成困难。生物化学的基础课程，从中知道乳酸盐是厌氧糖酵解的产物，往往不足以解释所得到的结果的偏差。当检测乳酸浓度超标时，必须充分评估其原因并预防可能的并发症。

乳酸盐是细胞代谢的产物，是乳酸中的氢离子被 Na^+ 或 K^+ 取代而形成的乳酸盐[4,9]。乳酸是在葡萄糖的厌氧氧化过程中形成的(图1)，丙氨酸的转化，以及甘油醛-简单脂质的组成部分。乳酸是新陈代谢的终点。它所有的转变都是通过丙酮酸发生的。

在充足的氧气供应下，丙酮酸通过氧化脱羧作用在线粒体中代谢为乙酰辅酶A，然后在三羧酸循环中氧化为最终产物[8]。

在缺氧时，丙酮酸不进入线粒体，而是在乳酸脱氢酶(LDH)的参与下转化为乳酸[4]。这是可逆的反应(图2)。

乳酸也是脂肪酸线粒体外氧化的中间产物，是合成一些可互换氨基酸(丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸等)所必需的。丙氨酸由乳酸在肌肉组织中合成，然后很容易在肝脏中转化为葡萄糖。这是丙氨酸-葡萄糖循环过程(图3)，是肝脏中糖异生的主要途径之一[3]。

几乎所有的细胞都能产生乳酸盐。代谢水平较高的组织：小肠黏膜(10%)、大脑(20%)、皮肤(25%)、骨骼肌(25%)和血细胞(20%)对乳酸的日产生贡献最大，形成其正常血液水平为 $\approx 1.3 \text{ mmol/L}$ (图4)

在不含线粒体的细胞中，例如在红细胞中，丙酮酸在乳酸脱氢酶的作用下转化为乳酸，从细胞中转移到其他组织产生能量。乳酸盐不是代谢的最终产物，它会被排

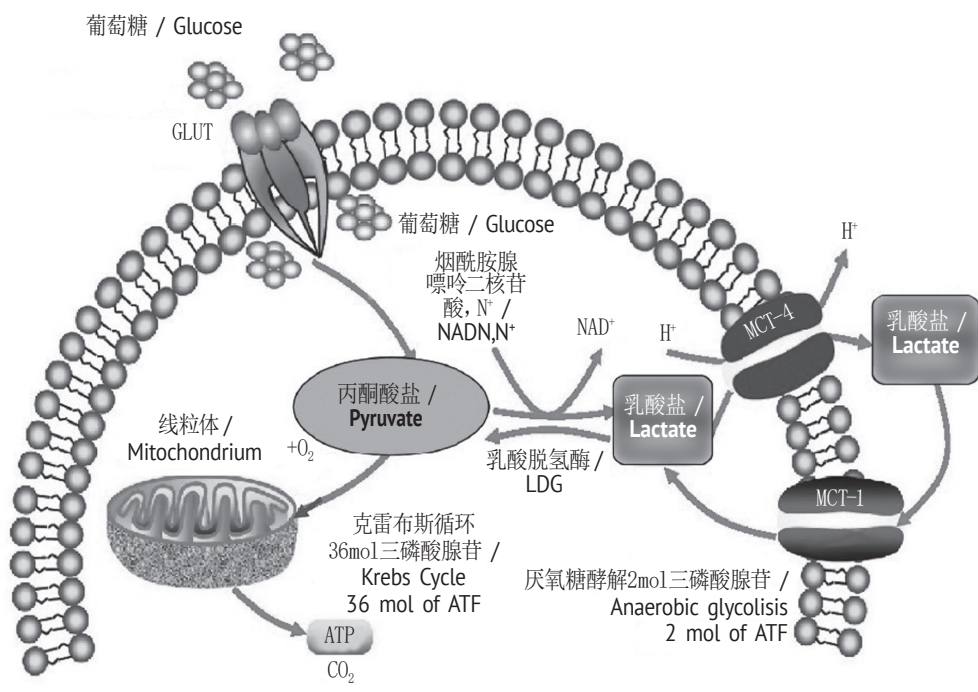


图. 1. 葡萄糖代谢产生乳酸[8]下图与图2—4: NAD—烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; LDH—乳酸脱氢酶; MCT—单羧酸转运体; ATP—三磷酸腺苷

Fig. 1. Glucose to lactate Metabolism [8]. NAD – nicotinamide adenine dinucleotide, LDG – lactate dehydrogenase, MCT – monocarboxylic conveyo, ATF – adenosine triphosphate

出体外。乳酸的利用发生在肝脏(60%)和肾脏(30%),少量发生在心脏和骨骼肌。在糖异生过程中,乳酸主要由肝脏和肾脏消耗,在此过程中,乳酸被转化为丙酮酸,然后转化为葡萄糖[9]。

因此,乳酸盐在体内的生理作用是,在任何压力下,它都成为能量的来源之一,并参与葡萄糖的合成和利用。在休息时,乳酸提供7%的能量,在体力活动时—25%。在身体积极生长和发育的过程中,对乳酸的需求随着高体力或脑力负荷的增加而增加[8]。

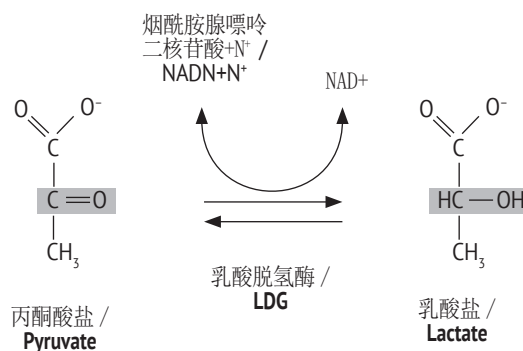


图. 2. 丙酮酸盐到乳酸的转化反应[4]

Fig. 2. Pyruvate-to-lactate conversion reaction [4]

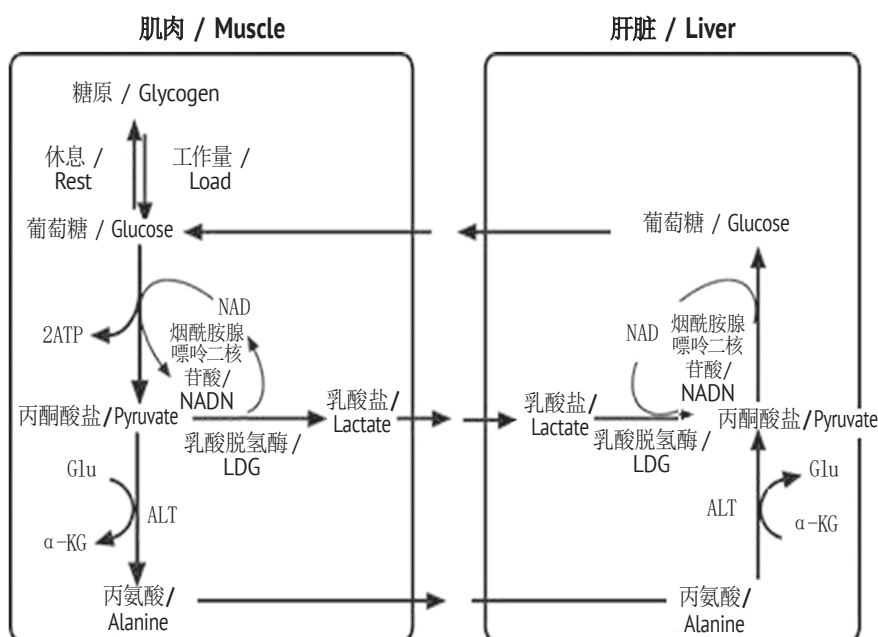


图. 3. 葡萄糖-丙氨酸循环[3]

Fig. 3. Glucose-alanine cycle [3]

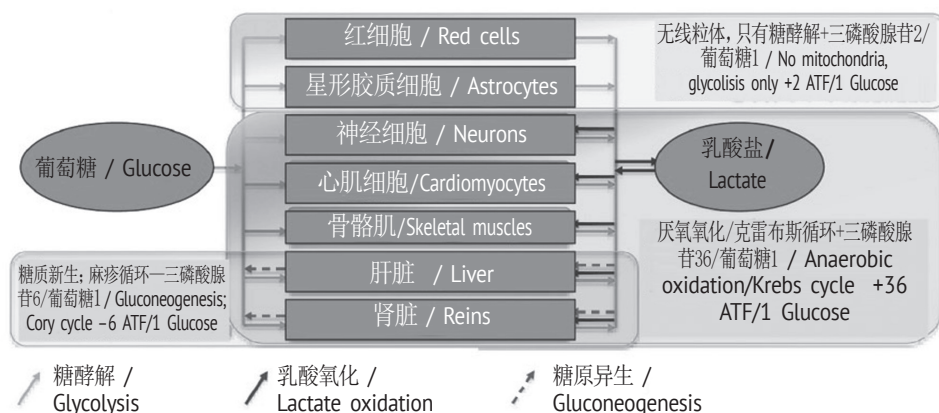


图. 4. 乳酸代谢在体内[8]

Fig. 4. Lactate Metabolism in the body [8]

血液中的乳酸标准不是由国际标准确定的,因此它的评估取决于实验室中使用的方法和试剂。大多数研究使用2.0和2.5 mmol/L之间的阈值,高乳酸血症被称为血液中乳酸水平高于2.5 mmol/L的升高[8,15,26,29,36]。

乳酸水平的增加可能是其产量增加,消除减少,或两者同时发生的结果。

危急情况下临床上显著的乳酸水平[15]:

- 中度增加—3.5–4.5 mmol/L;
- 显著增加—>4.5 mmol/L;
- 随着乳酸>8.0 mmol/L的增加,死亡率增加到90%!
- 导致血乳酸升高的主要原因:

1、无氧肌肉活动(剧烈运动,癫痫发作)。

乳酸是厌氧糖酵解的最终产物,是厌氧细胞代谢的指标。无氧糖酵解的生理机制主要与高强度体力活动的表现有关。乳酸水平的增加表明有氧能量供应系统无法克服体力消耗。乳酸含量可以超过5倍甚至10倍。但这种现象是短期的,身体会迅速补偿已经产生的不平衡。补偿通常通过过度换气进行[8]。

运动医学对乳酸的研究,可以分析体力活动的强度和体力活动后的恢复程度:当乳酸水平足够时,工作能力和耐力的极限增加。在职业运动训练中,需要考虑血液中乳酸的两个指标:2 mmol/L—有氧阈值;4 mmol/L—厌氧阈值。2 mmol/L的负荷,即有氧阈值,由氧化代谢补充。当浓度达到4 mmol/L(有氧与无氧混合状态)时,超过4 mmol/L时,产生厌氧糖酵解[8]。

在癫痫发作期间,由于喉部痉挛(导致缺氧)和肌肉中乳酸分泌过多,乳

酸水平可能会升高。癫痫发作结束后,乳酸生产停止,乳酸代谢迅速。然而,在发作后1—2小时内乳酸水平持续升高可能提示伴随病理,需要进一步分析[15]。

2、肝肾功能受损。

葡萄糖和乳酸通过糖酵解和糖异生联系在一起。糖异生在肝脏和肾脏中进行,将循环中的乳酸转化为丙酮酸,然后再转化为葡萄糖。乳酸形成于密集运动的肌肉和以无氧葡萄糖分解代谢为主的细胞中,进入血液,然后进入肝脏。此外,形成的丙酮酸包含在糖异生过程中,形成的葡萄糖进入血液并被骨骼肌吸收。这一事件序列被称为葡萄糖和乳酸循环或麻疹循环[3,4,9](见图5)。

肝肾功能障碍的发展可能伴随着在糖异生过程中违反乳酸的使用,从而导致高乳酸血症。任何情况下,肝脏成为乳酸产生器官(而不是乳酸消耗器官)导致严重违反乳酸代谢。同时,低血糖水平与高乳酸水平结合表明麻疹循环的异常,例如糖原性(冯吉尔克病)[16,18]。肾脏也主要通过糖异生而不是排泄来清除乳酸。

3、肺病和心脏病。

在临床实践中,传统上用血液中的乳酸水平来监测组织缺氧水平。随着向细胞输送氧气的减少,乳酸产生增加,其在血液中的浓度增加[2]。因此,高乳酸血症是一种普遍的病理反应,与任何类型的缺氧有关的情况。

急性呼吸衰竭(ARF)的特征是血液中乳酸水平升高:

- 中度急性呼吸衰竭—正常或乳酸增加到3 mmol/L;
- 严重急性呼吸衰竭—乳酸浓度增加到4–5 mmol/L;
- 严重急性呼吸衰竭—乳酸增加超过5 mmol/L。

高乳酸血症也可与支气管哮喘的严重发作, 由于过度的肌肉工作。

在急性和慢性循环功能不全中可以观察到乳酸水平的增加, 这与其严重程度相关。急性循环功能不全时, 乳酸水平通常超过5mmol/L。随着循环功能不全的进展, 乳酸浓度可达15mmol/L或更多的[15]。

4、糖尿病。

糖尿病患者, 特别是未调节的1型糖尿病患者, 血浆乳酸水平可能升高。糖尿病相关高乳酸血症的机制包括胰岛素敏感组织中细胞内葡萄糖代谢的显著变化。胰岛素缺乏抑制丙酮酸脱氢酶复合物(PDHC), 该复合物催化丙酮酸生成乙酰辅酶a, 并进一步氧化到克雷布斯循环的最终产物。抑制丙酮酸脱氢酶复合物导致形成过量的丙酮酸, 这是转化为乳酸。通常血清中乳酸和丙酮酸浓度的比率为10:1, 逐渐向乳酸转移[4, 9, 21]。

糖尿病酮症酸中毒的乳酸水平升高可能不仅与代谢谱的改变有关, 还与低灌注有关[25, 37]。

5、药物。

双胍类药物在高乳酸血症的病因中占有特殊的地位。双胍类药物治疗糖尿病会

导致乳酸酸中毒, 原因是丙酮酸脱氢酶复合酶活性降低, 导致肝脏氧化磷酸化被破坏, 抑制糖异生。1977年, 双胍苯双胍在美国被禁止使用, 因为在某些情况下, 它会导致乳酸酸中毒, 包括致命的[14]。

目前二甲双胍是治疗2型糖尿病的有效药物。二甲双胍也属于双胍类化合物, 但其化学结构与苯双胍有明显区别。此外, 虽然二甲双胍抑制肝脏糖异生的能力可能导致血浆中未消耗乳酸浓度的增加和乳酸酸中毒的发生, 但它不会破坏肝脏中的乳酸代谢。考虑到苯双胍和二甲双胍属于同一化学类药物(双胍类药物), 以及这两种药物的作用机制提示血浆中乳酸积累的可能性, 增加乳酸酸中毒风险的标志几乎自动地从苯双胍转移到二甲双胍[38]。

需要强调的是, 在肾功能或肝功能不全的情况下, 即使是最小剂量的双胍也会由于药物在体内积累而导致乳酸酸中毒[22, 27, 34]。

其他药物如肾上腺素、泼尼松龙、胰高血糖素、水杨酸盐、茶碱制剂、柳氮磺胺吡啶、抗病毒药物等的使用均可导致乳酸水平升高[23, 33]。

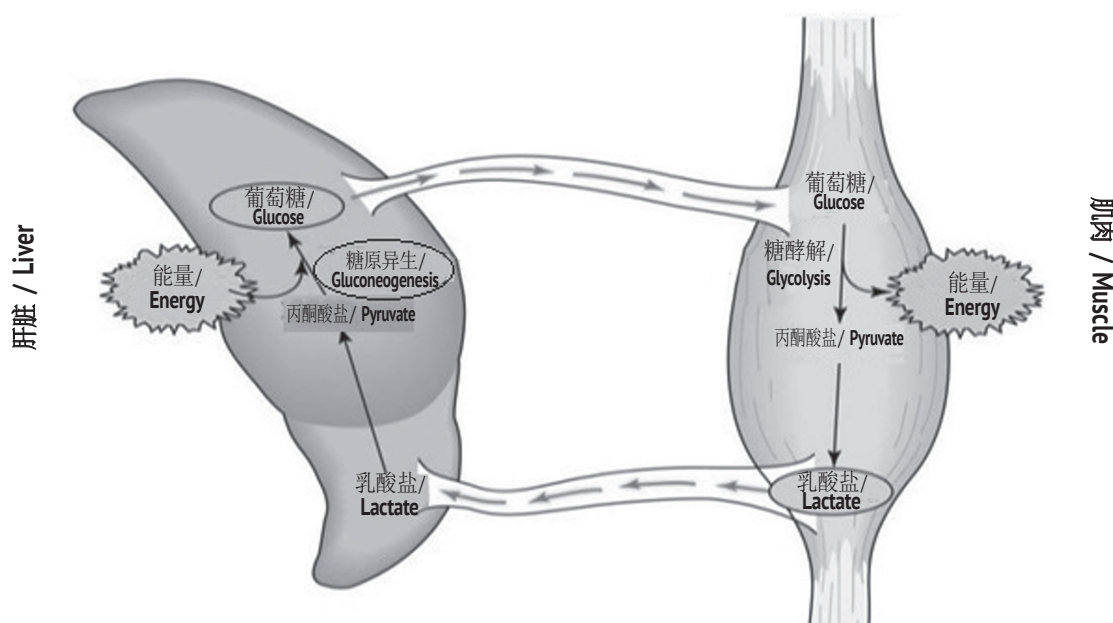


图. 5. 肌肉中的糖酵解和肝脏中的糖异生(麻疹循环)[9]

Fig. 5. Glycolysis in muscles and gluconeogenesis in liver (CORI cycle) [9]

6、脓毒症。

一些作者认为乳酸升高不仅是低灌注的标志，而且也是炎症或代谢应激的指标。由脓毒症相关炎症引起的厌氧糖酵解增加目前被认为是高乳酸血症最有可能的机制[15]。此外，脓毒症患者的乳酸水平可能由于肾上腺素能刺激而升高。丙酮酸脱氢酶复合物对细菌内毒素的破坏也被认为是乳酸增加的机制之一[26]。脓毒症中持续的高乳酸血症可能更多地是乳酸清除率降低的结果，而不是乳酸产生增加的结果，因为脓毒症的常见并发症之一是急性肾损害[15,35]。

乳酸水平与脓毒症的严重程度、并发症和死亡率呈正相关，对多器官功能衰竭的发展具有预后价值[15,30]。

7、局部循环组织紊乱（烧伤和损伤）、休克。

严重损伤引起的失血、休克往往是组织灌注不足的原因。在长期厌氧条件下，由于缺乏NAD（烟酰胺腺嘌呤二核苷酸）和NADH₂，乳酸不能被氧化为丙酮酸，这是在有氧葡萄糖裂解过程中形成的乳酸脱氢酶辅酶。在正常情况下，NADH₂可能通过氧化磷酸化相关的电子传递链在线粒体中重新氧化成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸。随着向细胞输送氧气的减少，电子传输立即停止。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸无法进入乳酸氧化，导致后者的积累[3,9]。

组织水平的氧供应量是细胞氧化还原电位的一个重要决定因素。乳酸水平升高是

大脑缺氧的标志。高乳酸含量通常表明病人病情危重，对预后不利[29]。

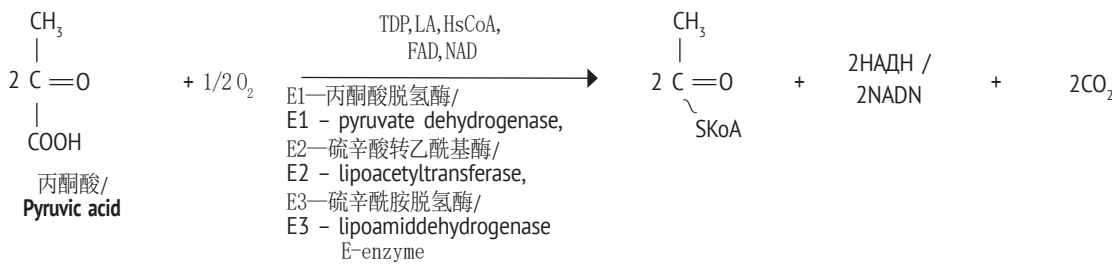
8、维生素缺乏。

由乳酸形成的丙酮酸经过氧化脱羧作用（碳水化合物有氧分解的第二阶段）。丙酮酸氧化脱羧过程（见图6）催化一个复杂的酶促丙酮酸脱氢酶复合体，包括3个酶和5个辅助因子[硫胺二磷酸（ThDP）—维生素B₁，LA—硫辛酸，乙酰辅酶A，黄素腺嘌呤二核苷酸（FAD）—维生素B₂，NAD—维生素PP]。因此，维生素缺乏还会导致酶活性受损，丙酮酸和乳酸积累过度[3,23]。

9、新生儿高乳酸血症。

乳酸测试在新生儿病理科的实践中是特别重要的[6]。大多数情况下，新生儿血浆中乳酸浓度的增加是由于各种原因的严重缺氧，这表明代谢过程向厌氧糖酵解转变。血液中的高乳酸水平似乎是评估出生时阿普加评分低的儿童窒息严重程度的可靠工具。然而，乳酸浓度也是代谢性酸中毒、败血症的一个标志，因此在新生儿早期动态监测乳酸水平的结果是不明确的。在这种情况下，该指标的诊断价值为低灵敏度的[6]。

危重新生儿乳酸浓度的研究可作为呼吸和血流动力学疾病诊断的筛查方法。新生儿入院加护病房时血浆中乳酸含量高是一种不利的预后征兆，预示着较高的死亡风险[13]。



分娩后30分钟获得的新生儿基础不足和血乳酸水平指标可作为围生期窒息后神经系统紊乱的预后体征。低于5mmol/L的乳酸血症和/或低于10mmol/L的碱缺乏症不会导致神经系统并发症。乳酸浓度超过9mmol/L与中度或重度脑病相关,敏感性为84%,特异性为67%[20]。

10、线粒体疾病。

线粒体疾病(MD)或线粒体细胞病变是由线粒体的遗传、结构和生化缺陷、组织呼吸受损以及能量代谢不足引起的一组广泛疾病。

氧化磷酸化的结果合成了三磷酸腺苷。这对神经组织尤其重要,因为神经组织依赖于葡萄糖氧化代谢水平,这解释了线粒体疾病临床表现的全体性,但主要损害中枢神经和肌肉系统[28]。然而,在许多患者中,还可以观察到**心血管系统**(心肌病,更常见的是肥厚性心律失常)、**肾脏**(范可尼氏综合征类型的小管病变:磷尿、糖尿、氨基酸尿、代谢性酸中毒、肾衰竭)、**肝**(肝肿大、肝衰竭)、**胃肠道**(呕吐、腹泻、肠绒毛萎缩、外分泌胰腺功能不全)、**造血系统**(全血细胞减少症)、**内分泌系统**(生长迟缓、性发育障碍、低血糖、糖尿病和尿崩症、甲状腺功能减退、甲状旁腺功能减退、垂体功能减退)[12,17]。

不同作者线粒体疾病的发生频率在1-2:10000到1:35000人之间[17,28,32]。

根据起源,线粒体疾病分为原发性(遗传性)和继发性。线粒体的遗传紊乱受到双重控制—核DNA和线粒体DNA。原发性(遗传性)线粒体病理的主要原因是参与细胞能量交换过程的蛋白质编码基因突变,包括氧化磷酸化过程、克雷布斯循环、丙酮酸脱氢酶复合物活性、细胞色素C氧化酶、线粒体的电子传递链、肉碱棕榈酰转移酶1、脂肪酸氧化缺陷等[11]。

迄今为止,已知有超过2000个基因直接或间接控制着线粒体的功能[10,24,32],包括根据OMIM(Online

Mendelian Inheritance in Man)[31]。线粒体疾病中基因缺陷的临床表现程度可以大也可以小,而且可以随着时间的推移而发生显著变化,缓慢增加。

严重形式的线粒体疾病在新生儿期就已经出现,而较轻形式的线粒体疾病可能直到青春期才有临床表现。

新生儿线粒体疾病的症状往往很严重,通常表现为代谢危机,并伴有一个或多个器官的损害[6]。呼吸系统(呼吸困难、呼吸暂停、阻塞性状态)和神经系统(肌性低血压、抽搐、意识障碍发作)障碍的出现是儿童出生后第一天的特征;可能有拒食、呕吐、肝肿大、皮疹。以后,会出现身心发育迟缓,肌肉无力等症状。线粒体疾病可能伴有视觉和听觉器官发育异常[17]。

MELAS综合征(氨基酸亮氨酸转运RNA *MTTL1*基因A3243G突变)、MERRF综合征(线粒体DNA点突变)、NARP综合征[基质DNA ATP酶基因(MTATP6; MIM * 516060)],Kearnss-Sayre综合征线粒体脑肌病最著名和相对常见的形式[7,32]。

线粒体酶的微小缺陷只会导致患者无法承受与其年龄相适应的体力活动,而不会伴有严重的疼痛表现。轻度线粒体疾病的症状相当多变,有时具有不稳定的特征。通常,临床表现是在压力、癫痫发作或感染之前。

线粒体疾病常见的是对缺氧敏感的低阈值,表现为有乳酸酸中毒的倾向,因为呼吸链中的酶线粒体复合物突变可导致乳酸积累(这可能是磷酸化/去磷酸化反应违规的原因)。类似的临床表现可能与**雷诺氏综合征**相似(非炎症性脑病,伴有脂肪肝浸润,5岁以上患流感并接受水杨酸盐治疗的儿童血清中肝转氨酶或氨水平增加3倍或以上),但发生于5岁以下儿童的各种代谢性疾病。这种偏差的特征是雷耶斯样综合征[17]。这种病理也可由遗传的脂肪酸氧化

障碍、中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏、氨基酸代谢或尿素代谢循环缺陷引起[11,36]。

线粒体功能障碍可能具有继发性获得性特征,伴随主要的病理过程[17]。

线粒体疾病很难诊断。相同的突变可引起不同的症状,相同的临床表型可形成不同的突变。基于家谱、临床、生化、形态(组织学)、分子遗传学分析的综合方法对线粒体疾病的诊断是重要的[32]。

需要考虑到高乳酸血症是线粒体疾病患儿的主要生化异常,在无缺氧的情况下应考虑作为确认线粒体代谢紊乱的主要标志物[24]。

乳酸酸中毒是一种临床综合征,发生于血液乳酸水平由于其过多产生和/或消除减少[15,26],也是一种代谢性酸中毒,是由于血液乳酸含量急剧增加(超过5.0 mmol/L),pH值下降到7.35以下而引起的。

乳酸酸中毒患者的特征是全身无力、乏力、冷漠、恶心呕吐、呼吸急促(Kussmaul呼吸)、意识低下、昏迷。

以下是乳酸酸中毒的分类[6,15,26]:

A型为缺氧和低灌注。组织缺氧可伴随一氧化碳中毒、严重哮喘和严重贫血、循环功能不全、肺水肿而发生。低灌注也发生在休克状态(心源性、出血性、脓毒性);

B型发生于正常组织氧合过程中。它也被称为代谢,因为它的原因可能是肝脏、肾脏的病理,糖尿病。它分为三个亚型:

B1伴发已有的代谢性疾病(糖尿病、肝肾疾病、部分感染、肿瘤过程、惊厥综合征、损伤等);

B2由某些药物或毒药(对乙酰氨基酚、水杨酸酯、双胍、可卡因、乙醚、甲醇、乙醇、茶碱等)引起;

B3包括相当罕见的先天性异常,与丙酮酸线粒体氧化受损有关。

A型是临床上最常见的。B型—这种类型的疾病直到疾病的晚期才伴有组织缺氧。

乳酸酸中毒是由某些病理条件(疾病或综合征)引起的乳酸酸中毒极其罕见、非常危险的并发症,可导致死亡[5,15,20]。

确定乳酸酸中毒的原因和鉴别诊断的类型被认为是选择治疗策略的决定性因素。传染性和炎症性疾病、大量出血、线粒体疾病、糖尿病可被认为是导致乳酸酸中毒的因素。由于慢性酒精中毒和其他中毒、严重的体力消耗、肝肾衰竭,它更常发生在成年人身上[15]。几乎一半的严重乳酸酸中毒病例发生在糖尿病患者。

糖尿病患者的乳酸性昏迷远低于糖尿病酮症酸中毒昏迷(0.006-0.008%)。糖尿病患者的乳酸昏迷是由于过量的乳酸在血液和组织中积累,从而导致酸中毒。严重的心血管、呼吸系统、肝脏、肾脏伴随疾病易使此类患者发生乳酸酸中毒[1,25]。

临床上的乳酸性昏迷通常在几小时内迅速发展。患者会出现口渴、恶心、呕吐、头痛、腹痛、弥漫性肌肉和胸痛、呼吸急促、嗜睡或失眠等症状。患者病情逐渐恶化[1,5,19]。没有糖尿病酮症酸中毒昏迷的特征体征(皮肤、粘膜和舌头干燥,呼出的空气中有丙酮的气味)。无酮血症的症状。

糖尿病患者乳酸昏迷出现:更常见的是轻微高血糖(有时血糖正常),血清乳酸浓度 $>4.0\text{ mmol/L}$,血液pH值下降 <7.35 ,碳酸氢盐离子(HCO_3^-)浓度下降到 10 mmol/L 或更低(通常约为 20 mmol/L)。显示高氮血症和高脂血症的症状[5]。

乳酸酸中毒的治疗应根据其病因而定。如慢性肾功能不全,应进行血液透析或腹膜透析,如糖尿病,应排除双胍类药物的使用。

同时,需要对内部环境参数pH、 pO_2 、 HCO_3^- 、 Na^+ 、 K^+ 进行规范化[1,21]。

乳酸酸中毒是一种严重的威胁,由于脑水肿和死亡的高风险。在最初症状出现后的几个小时内,如果没有医疗护理,死亡的可能性就会增加。

在院前阶段,需要使用生理盐水输注,氧疗。

重症监护室的糖尿病乳酸性昏迷治疗策略的基本原则与糖尿病酮症酸中毒昏迷治疗没有区别,但它们有许多特点。胰岛素治疗采用5%葡萄糖微喷射[0.05–0.1单位/($kg \cdot h$)]静脉注射,因为血糖水平较低。消除酸中毒是最重要的。重症患者在血液pH 7.0–7.1及以下时,治疗方法包括碳酸氢钠静脉滴注、腹膜透析或血液透析、人工肺通气、伴随疾病药物矫正[1,5]。乳酸酸中毒的预后往往是不利的。死亡率达到70–80%。

线粒体疾病确诊后,由于治疗仍在发展中,所以进行了致病治疗和对症治疗。治疗使用能量性药物,包括:能量交换因子(维生素B、PP、左旋肉碱)、抗氧化剂(维生素C、细胞C、琥珀酸),目的是使代谢正常,保证线粒体的能量充足。在治疗中,重要的是遵循饮食、计量负荷方案和紧急情况下的药物校正[17,32]。线粒体疾病很难治疗。

结论

乳酸水平评估对重症监护室和重症监护室、外科、创伤科、妇产医院和围产期中心、运动医学和儿科的专家都很重要。有必要注意血乳酸浓度的变化,能够评估高乳酸血症的严重程度,分析其发生的可能原因,并将其与儿童健康的临床异常进行比较。考虑到发展为乳酸酸中毒的患者对健康和生命的不良预后,在最严重的情况下,每1–2小时进行乳酸测定是必要的。很高的乳酸水平与高死亡率相关。在这些病例中,及早发现并克服高乳酸血症可能是关键。

在血液中乳酸含量显著增加和病情恶化的情况下,儿科医生应该知道乳酸酸中毒发展的行动算法。

REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. 9-й выпуск. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. М.: 2019. 144 с. [Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoй pomoshchi bolnym sakharnym diabetom: Klinicheskiye rekomendatsii. 9th edition. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Eds. Moscow, 2019. 144 p. (In Russ.)]
2. Анаев Э.Х. Лактат и легкие: от теории к практике // Пульмонология. 2014. № 6. С. 108–114. [Anayev EH. Laktat i legkiye: ot teorii k praktike. *Russian Pulmonology*. 2014;6:108-114. (In Russ.)]
3. Биохимия: учебник для вузов. под ред. чл.-корр. РАН, проф. Северина Е.С. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. [Biokhimiya: ucheb. dlya vuzov. chl.-korr. RAN, prof. Severina YS. ed. M.: GEOTAR-Media; 2004. (In Russ.)]
4. Биохимия: учебник для вузов. Под ред. проф. Даниловой Л.А. СПб.: СпецЛит, 2020. [Biokhimiya: ucheb. dlya vuzov. prof. Danilova LA. ed. Saint Petersburg: SpecLit; 2020. (In Russ.)]
5. Дубинина И.И., Твердова Л.В., Берстнева С.В. Неотложные состояния в диабетологии: учебно-методическое пособие для студентов. Рязань, 2011. 39 с. [Dubinina II, Tverdova LV, Berstneva SV. Neotlozhnyye sostoyaniya v diabetologii: uch-metod. pos. dlya stud. Ryazan; 2011. 39 p. (In Russ.)]
6. Иванов Д.О. Нарушения кислотно-основного состояния. В кн.: Руководство по перинатологии. СПб.: 2019. Т. 2. С. 134, 141–142, 189. [Ivanov DO. Narusheniya kislotno-osnovnogo sostoyaniya V kn.: Rukovodstvo po perinatologii. Vol. 2. Saint Petersburg, 2019. P. 134, 141-142, 189. (In Russ.)]
7. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефалопатий // Нервные болезни. 2007. № 3. С. 23–27. [Illarioshkin SN. Algoritm diagnostiki mitokhondriallykh entsefalomiyopatyy *Nervnyye bolezni*. 2007;3:23-27 (In Russ.)]
8. Мельник А.А. Роль лактата в клинической практике // Газета. Новости медицины и фармации. 2019. № 4. [Melnik AA. Rol laktata v klinicheskoy praktike. *Gazeta Novosti meditsiny i farmatsii*. 2019;(4) (In Russ.)]
9. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера: учеб. Т. 2. Биоэнергетика и метаболизм. Лаборатория знаний, 2014. [Nelson D, Koks M. Osnovy biokhimii Lenindzhera: Ucheb. T. 2. Bioenergetika i metabolism. Laboratoriya znany; 2014 (In Russ.)]
10. Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Современная диагностика митохондриальных болезней у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 4. С. 11–21. [Nikolayeva YeA, Suk-

- horukov VS. Sovremennaya diagnostika mitokhondriálnykh bolezney u detey. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2007;52(4):11-21 (In Russ.)]
11. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. Т. 54. № 2. С. 51–65. [Nikolayeva YeA, Mamedov IS. Hereditary fatty acid metabolic defects in children: diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;54(2):51-65. (In Russ.)]
 12. Папаян А.В., Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г. Наследственный синдром де Тони–Дебре–Фанкони. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. СПб., 2008. С. 212–213. [Papayan AV, Savenkova ND, Leviashvili ZHG. Nasledstvennyy sindrom de Toni–Debre–Fankoni. V kn.: Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. Saint Petersburg. 2008. P. 212-213 (In Russ.)]
 13. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Блинов С.А., Паршин Е.В. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13. № 2. С. 37–43. [Pshenisnov KV, Aleksandrovich YUS, Blinov SA, Parshin YeV. Klinicheskoye znachenie issledovaniya kontsentratsii laktata u novorozhdennykh v kriticheskom sostoyanii. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016;13(2):37-43. (In Russ.)]
 14. Савустьяненко А.В. Вызывает ли метформин лактат-ацидоз? (Кохрановский систематический обзор: основные положения) // Новости медицины и фармации. 2011. № 11–12. С. 371–372. [Savustyanenko AV. Vyzyvayet li metformin laktatatsidoz? (Kokhranovsky sistematichesky obzor: osnovnyye polozheniya). *Novosti Meditsiny i Farmatsii*. 2011; (11-12):371-372. (In Russ.)]
 15. Соловьева И.В. Лактат в оценке тяжести критических состояний. 2018. Режим доступа: <https://www.diakonlab.ru/files/Lactate%202018%20mail.pdf>. Дата обращения: 06.09.2021. [Solovyeva IV. Laktat v otsenke tyazhesti kriticheskikh sostoyany. 2018. Available from: <http://www.diakonlab.ru/files/Lactate%202018%20mail.pdf> (In Russ.)]
 16. Строкова Т.В., Журкова Н.В., Павловская Е.В., Каганов Б.С. Редкие генетические заболевания, протекающие с поражением печени // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4. № 6. С. 32–39. [Strokova TV, Zhurkova NV, Pavlovskaya YeV, Kaganov BS. Rare genetic diseases that occur with liver damage. *Voprosy Prakticheskoy Peditrii*. 2009;4(6):32-39 (In Russ.)]
 17. Студеникин В.М., Глоба О.В. Митохондриальная патология у детей // Лечащий врач. 2016. № 1. С. 32–35. [Studenikin VM, Globa OV. Mitochondrial disorders in pediatric patients. *Lechashchi Vrach*. 2016;(1):32-35 (In Russ.)]
 18. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: проблемы диагностики и лечения // Фарматека. 2014. № 11. С. 28–33. [Surkov AN. Glycogen disease in children: the problems of diagnosis and treatment. *Farmateka*. 2014;(11):28-33. (In Russ.)]
 19. Тыртова Л.В. Эндокринные заболевания у детей и подростков: учеб. метод. пос. Ч. 1. СПб.: 2017. 56 с. [Tyrtova LV. Endokrinnyye zabolevaniya u detey i podrostkov:ucheb. metod. pos. Part 1. Saint Petersburg; 2017. 56 p. (In Russ.)]
 20. Хрептович Б. Лактат в крови человека. Значение исследования. Интерпретация результатов. 2016. Режим доступа: <http://www.labix.com.ua/files/1379078313.pdf>. Дата обращения: 06.09.2021. [Khreptovich B. Laktat v krovi cheloveka. Znachenie issledovaniya. Interpretatsiya rezultatov. 2016. Available from: <https://www.labix.com.ua/files/1379078313.pdf> (In Russ.)]
 21. Ahmed H, De Bels D, Attou R, et al. Elevated Lactic Acid During Ketoacidosis: Pathophysiology and Management. *J Transl Int Med*. 2019;7(3):115-117. DOI: 10.2478/jtim-2019-0024
 22. Al-Abdwani R. Metformin-induced Lactic Acidosis Reported in the Youngest Pediatric Patient with Impaired Renal Function. *Oman Med J*. 2020;35(4): e162. DOI: 10.5001/omj.2020.104
 23. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1127-1140. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.06.012
 24. Bravo-Alonso I, Navarrete R, Vega A, Ruíz-Sala P, et al. Genes and Variants Underlying Human Congenital Lactic Acidosis – From Genetics to Personalized Treatment. *J Clin Med*. 2019;8(11):1811. DOI: 10.3390/jcm8111811
 25. Cox KC, NC, Carney EE, et al. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Emergency Medicine. J Crit Care*. 2012;27(2): 132-137. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2011.07.071
 26. Foucher CD, Tubben RE. Lactic Acidosis. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/>
 27. Goonoo MS, Morris R, Raithatha A, Creagh F. Metformin-associated lactic acidosis: reinforcing learning points. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9): e235608. DOI: 10.1136/bcr-2020-235608

28. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. The In-Depth Evaluation of Suspected Mitochondrial Disease. The Mitochondrial Medicine Society's Committee on Diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2008;94(1):16-37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.11.018
29. Kruse O, Grunnet N, Barfod C, et al. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:74. DOI: 10.1186/1757-7241-19-74
30. Nie Y, Zhang Y, Liu L, Zhu X. Serum Lactate Level Predicts Short-Term and Long-Term Mortality of HBV-ACLF Patients: A Prospective Study. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:849-860. DOI: 10.2147/TCRM.S272463
31. OMIM. [Internet] Available from: <https://www.omim.org/>
32. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2015;17(9):689-701. DOI: 10.1038/gim.2014.177
33. Pham AQT, Xu LHR, Moe OW. Drug-Induced Metabolic Acidosis. *F1000Res.* 2015;4: F1000. DOI: 10.12688/f1000research.7006.1
34. Posma RA, Hulman A, Thomsen RW, et al. Metformin use and early lactate levels in critically ill patients according to chronic and acute renal impairment. *Crit Care.* 2020;24(1):585. DOI: 10.1186/s13054-020-03300-y
35. Priyanka J, Dewan P, Gomber S, et al. Early lactate measurements for predicting in-hospital mortality in paediatric sepsis. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(10):1570-1576. DOI: 10.1111/jpc.15028
36. Shah I. Lactic Acidosis in Children A Varied Presentation. *J Pediatr Intensive Care.* 2017;6(3):206-208. DOI: 10.1055/s-0036-1596065
37. Unal E, Pirinccioglu AG, Yanmaz SY, et al. A different perspective of elevated lactate in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Acta Endocrinol (Bucharest).* 2020;16(1):114-117. DOI: 10.4183/aeb.2020.114
38. Wang GS, Hoyte CJ. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. *J Intensive Care Med.* 2019;34(11-12): 863-876. DOI: 10.1177/0885066618793385

◆ Information about the authors

Natalia V. Parshina – MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: duvip@yandex.ru

Lyubov A. Danilova – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lub89@yandex.ru

Nadezhda S. Dekhtyareva – 4th year Student. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dekhtyaryova.nadezhda@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Наталья Васильевна Паршина – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: duvip@yandex.ru

Любовь Андреевна Данилова – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lub89@yandex.ru

Надежда Сергеевна Дехтярева – студентка 4-го курса. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dekhtyaryova.nadezhda@yandex.ru

数字技术在病理学家工作中的应用：使用自动语音识别系统培训的研究

APPLICATION OF DIGITAL TECHNOLOGY IN THE WORK OF A PATHOLOGIST: GUIDELINES FOR LEARNING HOW TO USE SPEECH RECOGNITION SYSTEMS

© A.I. Khramtsov¹, R.A. Nasyrov², G.F. Khramtsova³

¹ Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, USA;

² St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

³ The University of Chicago, USA

For citation: Khramtsov AI, Nasyrov RA, Khramtsova GF. Application of digital technology in the work of a pathologist: guidelines for learning how to use speech recognition systems. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):63-68. <https://doi.org/10.17816/PED12363-68>

Received: 12.04.2021

Revised: 19.05.2021

Accepted: 23.06.2021

自然语言处理，或Natural language processing是计算语言学的一个领域。这是计算机科学的一个分支，包括自然语言中的语音和文本的算法处理。利用这些算法，机器翻译系统、问题答案和数字自动语音识别应运而生。数字自动语音识别的应用主要是在人机交互过程中进行语音转换，生成相关且有意义的文本，以及用自然语言进行交流。如今，这些系统被广泛应用于医学实践，包括病理解剖学。成功使用自动语音识别系统的主要步骤如下：编写标准模板（用于自动纳入诊断的描述），并培训医生在实践中使用此类系统的技能。长期以来，世界各地的医生都试图将病理解剖学结论标准化。通过对国内外文献的研究，我们编制了宏观描述和微观描述中必须包含的元素列表，并在最终结论中体现出来。这些模板有助于作出决定和准确地作出诊断，因为它们按照重要性的顺序包含所有关键因素。这大大减少了对固定宏观材料和额外组织学切片的重复检查。内置在数字自动语音识别中的模板可以减少维护文档的时间，并显著减少病理学家的工作量。为成功使用数字自动语音识别，我们为国内外博士研究生开设了《解剖病理学实践中的数字语音识别》培训课程。这篇文章给出了课程的简要描述，课程本身可以在互联网上找到。

关键词：医学研究生教育；自动语音识别系统；病理解剖学。

Natural language processing is one of the branches of computational linguistics. It is a branch of computer science that includes algorithmic processing of speech and natural language scripts. The algorithms facilitate the development of human-to-machine translation and automatic speech recognition systems (ASRS). ASRS use is twofold: accurately converting operator's speech into a coherent and meaningful text and using natural language for interaction with a computer. Currently, these systems are widely used in medical practice, including anatomic pathology. Successful ASRS implementation pivots on creation of standardized templated descriptions for organic inclusion in the diagnosis dictation, likewise – on physician training for using such systems in practice. In the past decade, there have been several attempts to standardize surgical pathology reports and create templates undertaken by physicians worldwide. After studying domestic and foreign literature, we created a list of the essential elements that must be included in the template for macro-and microscopic descriptions comprising the final diagnosis. These templates will help in decision-making and accurate diagnosis as they contain all the imperative elements in order of importance. This approach will significantly reduce the need for re-examination of both fixed macroscopic material and the preparation of additional histological sections. The templates built into ASRS reduce the time spent on documentation and significantly reduce the workload for pathologists. For the successful use of ASRS, we have developed an educational course, "Digital Speech Recognition in an Anatomical Pathology Practice", for postgraduate education of both domestic and foreign doctors. A brief description of the course is presented in this article, and the course itself is available on the Internet.

Keywords: postgraduate medical education; digital speech recognition systems; pathological anatomy.

自然语言处理，或 Natural language processing 是计算语言学的一个领域。这是计算机科学的一个分支，包括自然语言中的语音和文本的算法处理 [1, 2, 6]。

数字自动语音识别 (ASR) 系统已被世界各地的医疗专业人员成功地使用 [7]。这些系统已经在医疗机构实施了 20 年，并在此期间取得了显著进展。如今，这项技术 (见图 1) 简化了医生使用电子文档的工作，减少了错误的数量，并有助于决策。

成功使用自动语音识别系统的主要步骤如下：编写标准模板 (用于自动纳入诊断的描述)，并培训医生在实践中使用此类系统的技能。

本研究的目的是分析在病理学家的实践中使用数字自动语音识别的现代文献，以及标准化的宏观描述和组织学结论的写作；为不同年龄组的肿瘤病理学和其他疾病的活检和手术材料的标准化结构化描述开发模板，并使用数字自动语音识别来使用它们；总结我们自己在数字自动语音识别方面的长期经验，并为病理医师的研究生培训编写一门课程。

目前，市场上使用自然语言处理的国内外商业系统有几种类型：Voice2Med；

Dragon Medical One；Nuance Communications, Inc.；VoiceOver PRO. Voicebrook, Inc.；The Sayit for Pathologists, Inc. nVoq™；Fusion Speech for Pathology, Dolbey [16, 18, 19, 21, 22]。将这种系统引入病理医师的实际活动中，不仅可以加快工作流程，避免错误，而且可以为病理科室带来明显的经济效益 [3, 9, 10, 12]。

在学习了俄罗斯和外国文献之后，我们工作的第一阶段是制定标准模板，无论是宏观的还是微观的描述，以及撰写结论。应该注意的是，医生在临床实践中广泛使用标准方案和方案来治疗病人。在大多数情况下，治疗的处方考虑数据的病理学家的结论 [5]。在病理解剖描述中缺少关键元素会导致诊断的错误表述，从而导致对患者的治疗不充分。为了排除这种情况，病理学家多次试图将病理解剖学结论标准化 [8, 13–15]。

目前，在俄罗斯联邦，进行终身形态研究的程序由俄罗斯联邦卫生部 2016 年 3 月 24 日第 179n 号命令确定¹。该命令的规定符合第 323-FL 号联邦法²，以及根据相关资料的医疗护理标准提供医疗护理的程序 [4]。经俄罗斯联邦司法部批准，俄罗斯联邦卫生部第 179n 号命令

¹ 俄罗斯联邦卫生部 2016 年 3 月 24 日第 179n 号命令《关于进行病理解剖研究的规则》。
² 2011 年 11 月 21 日《俄罗斯联邦公共卫生保护基础》第 323-FL 号联邦法律。

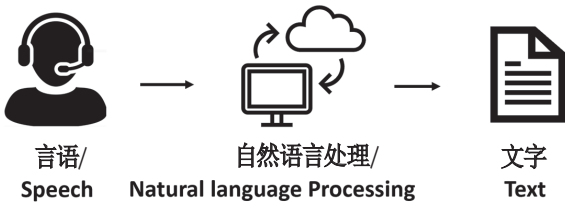


图. 1. 数字自动语音识别的工作原理
Fig. 1. General architecture of digital speech recognition systems

于2016年3月24日实施了扩大版医疗文件会计格式（第014-1/y号）。《活组织检查（手术材料）终理解剖检查方案》连同指示是一种强制性的医疗文件会计形式，第014-1/y号。

《活组织检查（手术材料）终理解剖检查方案》是传统的描述。这种描述不能再以任何形式作出，但必须按照国家或国际标准编制。为此目的，编译包含基本形态参数的模板。其中一个例子是由美国病理学家协会（CAP—College of American Pathologists）开发的模板，在国外广泛使用。然而，同样重要的是，要使用美国病理学家协会推荐的电子模板，不仅要有合格的翻

译，而且要有版权所有者的许可才能使用[20]。在实践中，大多数病理实验室使用他们自己的协议和模板。这项工作的目标之一是开发这种模板，用于活检和手术材料的标准化结构化描述，并使用数字自动语音识别将其纳入《活组织检查（手术材料）终理解剖检查方案》。

以现代文献资料为基础，编制了宏观描述和微观描述模板中必须包含并反映在最终结论中的元素列表（见图2）。

宏观描述应包括：

- 1、送检样品的名称、标记、碎片数量、状况（新鲜或固定送检）；

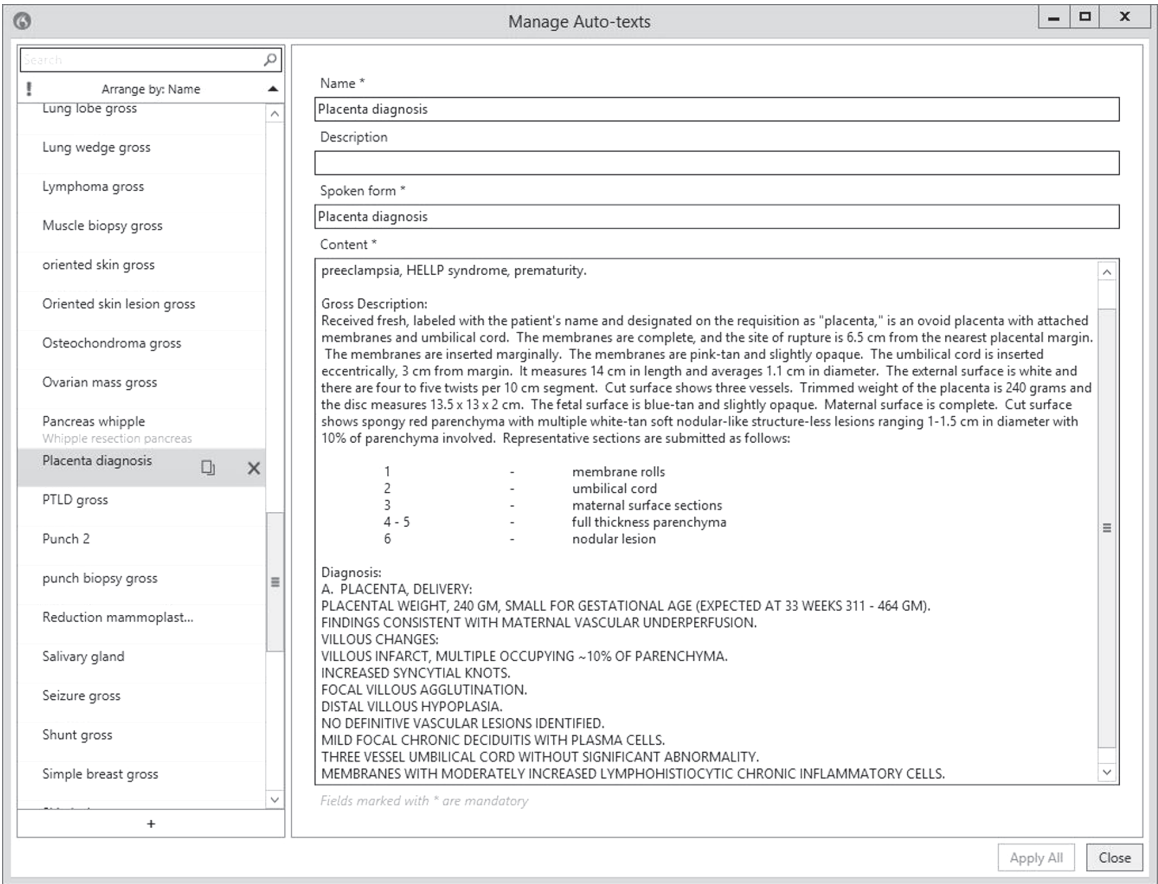


图. 2. 使用Dragon Medical One软件创建宏观描述和组织学诊断协议的一个例子
Fig. 2. An example of work with Dragon Medical One software for dictation of gross description and histological diagnosis

2、有什么解剖结构存在，它们的解剖方向和样品的完整性。在这个阶段有用的是使用外科标记（固件、金属夹、染料）和基本的地形解剖学知识；

3、国际单位制中重量和尺寸的测量结果；

4、主要病理形态学发现的描述，其大小、形状、颜色、一致性，指示切除边缘的距离；

5、附加发现和背景过程的描述；

6、病理科采用的在解剖平面上用染料标记宏观制剂；

7、对样品碎片进行分类的描述，用于组织学和其他研究方法（盒式编号说明其内容）；

8、照片文档。

微观描述应该包括：

1、按照重要性顺序对所有微观发现进行描述；

2、在免疫组化检查—抗体的名称，制造商表明抗体克隆和质量控制。

终身病理解剖结论应包含与编码的最新修订分类相对应的简短分型诊断[20]。在某些情况下，需要组织分子诊断的公式。那么结论应该包含分子遗传学研究的数据或癌症标志物分析的结果。

评论可能包括对任命其他研究方法的建议。

在我们的工作中，在创建模板时，我们采用了以下方法：以单独段落的形式对文本进行描述，抽象的信息表达，以及倒金字塔管理法（Pyramid Upside Down）[11,13]。

这种模板的使用有助于诊断的决策和准确的公式，因为它包含了所有的关键因素，按照其重要性的顺序，并显著减少了对固定的宏观材料和额外的组织学切片的重复检查的需要。

我们工作的最后一个阶段是«Digital Speech Recognition in an Anatomical Pathology Practice»（《解剖病理学实践中的数字语音识别》）课程的编写，并在博士研究生培养中实施。本课程包括：基本设备的描述，操作系统的技术要求，也包括一个简短的培训课程—使用这种系统的指导。它提供了基本的术语，讨论了使用数字自动语音识别的优点和缺点。在课程结束时，通过提问来测试所学知识。工作分析表明，由于本课程的完成，病理医师在各级用户中使用数字自动语音识别的能力水平有了显著提高（每天使用数字自动语音识别，定期使用数字自动语音识别，以前不使用数字自动语音识别）。本课程在网上提供给所有感兴趣的用戶，可用于教学国内和国外的学生[17]。

数字自动语音识别的使用是将数字技术引入病理学家工作的一个例子，使医疗保健达到现代水平。标准模板数据库的存在和数字自动语音识别的使用可以大大简化病理科的质量控制程序，减少维护文档的时间，大大减轻了病理学家的负担，腾出了时间来提高专业水平。

REFERENCES

1. Белоногов Г.Г. Компьютерная лингвистика и перспективные информационные технологии. М.: Русский мир, 2004. [Belonogov GG. Komp'yuternaya lingvistika i perspektivnye informatsionnye tekhnologii. Moscow: Russkiy mir; 2004. (In Russ.)]
2. Боярский К.К. Введение в компьютерную лингвистику. Учеб. пос. СПб.: НИУ ИТМО, 2013. [Boyarskiy KK. Vvedenie v komp'yuternuyu lingvistiku. Ucheb. pos. Saint Petersburg: NIU ITMO; 2013. (In Russ.)]

3. Кудрявцев Н.Д., Сергунова К.А., Иванова Г.В., и др. Оценка эффективности внедрения технологии распознавания речи для подготовки протоколов рентгенологических исследований // Врач и информационные технологии. 2020. Т. 51. С. 58–64. [Kudryavtsev ND, Sergunova KA, Ivanova GV, et al. Evolution of the effectiveness of the introduction of speech recognition technology for the preparation of protocols for X-ray examinations. *Information Technologies for the Physician*. 2020; 51:58-64. (In Russ.)] DOI: 10.37690/1811-0193-2020-51-58-64
4. Мальков П.Г., Франк Г.А., Пальцев М.А. Стандартные технологические процедуры при проведении патологоанатомических исследований: Клинические рекомендации. М.: Практическая медицина, 2017. [Mal'kov PG, Frank GA, Pal'tsev MA. Standartnye tekhnologicheskie protsedury pri provedenii patologoanatomicheskikh issledovaniy: Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2017. (In Russ.)]
5. Трякин А. А., Гладков О. А., Матвеев В. Б., и др. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации // RUSSCO. 2020. Т. 10, № 3s2. С. 572–602. [Tryakin AA, Gladkov OA, Matveev VB, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu germinogennykh opukholey u muzhchin Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii. *RUSSCO*. 2020;10(3s2):572-602. (In Russ.)] DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-34
6. Цитульский А.М., Иванников А.В., Рогов И.С. NLP – Обработка естественных языков // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей StudNet. 2020. Т. 3. № 6. С. 467–475. [Tsitul'skiy AM, Ivannikov AV, Rogov IS. NLP – Natural language processing. *StudNet*. 2020;6:467-475. (In Russ.)]
7. Blackley SV, Schubert VD, Goss FR, et al. Physician use of speech recognition versus typing in clinical documentation: A controlled observational study. *Int J Med Inform*. 2020;141:104178. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104178
8. Goldsmith JD, Siegal GP, Suster S, et al. Reporting guidelines for clinical laboratory reports in surgical pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(10):1608-1616. DOI: 10.5858/2008-132-1608-RGFCLR
9. Henricks WH, Roumina K, Skilton BE, et al. The utility and cost effectiveness of voice recognition technology in surgical pathology. *Mod Pathol*. 2002;15(5):565-571. DOI: 10.1038/modpathol.3880564
10. Kang HP, Sirintrapun SJ, Nestler RJ, Parwani AV. Experience with voice recognition in surgical pathology at a large academic multi-institutional center. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(1):156-159. DOI: 10.1309/AJCPOI5F1LPSLZKP
11. Renshaw AA, Mena-Allauca M, Gould EW, Sirintrapun SJ. Synoptic Reporting: Evidence-Based Review and Future Directions. *JCO Clin Cancer Inform*. 2018;2:1-9. DOI: 10.1200/CCI.17.00088
12. Singh M, Pal TR. Voice recognition technology implementation in surgical pathology: advantages and limitations. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(11):1476-1481. DOI: 10.5858/arpa.2010-0714-OA
13. Sluijter CE, van Workum F, Wiggers T, et al. Improvement of Care in Patients with Colorectal Cancer: Influence of the Introduction of Standardized Structured Reporting for Pathology. *JCO Clin Cancer Inform*. 2019;3:1-12. DOI: 10.1200/CCI.18.00104
14. Valenstein PN. Formatting pathology reports: applying four design principles to improve communication and patient safety. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(1):84-94. DOI: 10.5858/2008-132-84-FPRAFD
15. Veras LV, Arnold M, Avansino JR, et al. Guidelines for synoptic reporting of surgery and pathology in Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg*. 2019;54(10):2017-2023. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.03.010
16. Программа Voice2Med. Режим доступа: <https://www.speechpro.ru/product/programmy-dlya-raspoznavaniya-rechi-v-tekst/voice2med> Дата обращения: 06.09.21. [Program Voice2Med. Available from: <https://www.speechpro.ru/product/programmy-dlya-raspoznavaniya-rechi-v-tekst/voice2med> (In Russ.)]
17. Digital Speech Recognition Systems in an Anatomical Pathology Practice. Media Lab. Available from: https://www.medialab.com/digital_speech_recognition_systems_in_an_anatomic_pathology_practice.aspx Accessed: 06.09.2021.
18. Dragon Medical One. Nuance Communications Inc. Available from: <https://www.nuance.com/healthcare/provider-solutions/speech-recognition/dragon-medical-one.html> Accessed: 06.09.21.
19. VoiceOver PRO. Voicebrook Inc. Available from: <https://www.voicebrook.com/voiceover>.
20. The College of American Pathologists (CAP) eCC (electronic Cancer Checklists). Available from: <https://www.cap.org/laboratory-improvement/proficiency-testing/cap-ecc>
21. The Say it for Pathologists. Inc n Voq. Available from: <https://sayit.nvoq.com/medical-dictation-software-for-pathologists/> (accessed 07.03.2021).
22. Fusion Speech for Pathology. Dolbey. Available from: <https://www.dolbey.com/solutions/speech-recognition/fusion-speechemr/pathology/> (accessed 07.03.2021).

◆ Information about the authors

Andrey I. Khramtsov – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Pathology and Laboratory Medicine. Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, USA. E-mail: akhramtsov@luriechildrens.org

Ruslan A. Nasyrov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru

Galina F. Khramtsova – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Medicine, Section of Hematology and Oncology. The University of Chicago, Chicago, USA. E-mail: galina@uchicago.edu

◆ Информация об авторах

Андрей Ильич Храмцов – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии и лабораторной медицины. Детская больница Энн и Роберта Лурье, Чикаго, США. E-mail: akhramtsov@luriechildrens.org

Руслан Абдуллаевич Насыров – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ran.53@mail.ru

Галина Федоровна Храмцова – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела медицины, секция гематологии и онкологии. Чикагский Университет, Чикаго, США. E-mail: galina@uchicago.edu



不孕症女性不孕症压力结构中的情绪和行为成分的研究

EMOTIONAL AND BEHAVIORAL COMPONENTS OF INFERTILITY-RELATED STRESS EXPERIENCED BY INFERTILE WOMEN

© I.V. Kargol¹, M.V. Zemlianykh²¹ Belgorod State University, Belgorod, Russia;² St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kargol IV, Zemlianykh MV. Emotional and behavioral components of infertility-related stress experienced by infertile women. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):85-91. <https://doi.org/10.17816/PED12385-91>

Received: 19.04.2021

Revised: 25.05.2021

Accepted: 23.06.2021

本文对不孕症患者的应激状态进行了研究。研究不孕症应激的焦虑、抑郁、应对策略、情绪计划等因素，以及生活质量的心理因素。摘要本研究的目的在于探讨不孕症压力的个体成分，如焦虑、抑郁、患者的情绪模式和应对压力的方法。研究方法选择：A.Beck焦虑量表、A.Beck抑郁量表；FertiQoL J.Boivin（不孕症患者）生活质量调查问卷；《R.Leahy's的情绪计划量表》（LESS II）问卷；T.O.Gordeeva, E.N.Osina, E.A.Rasskazova, O.A.Sychev, V.Y.Shevyakhova对适应中COPE应对策略的问卷调查。一项研究对33名不孕妇女（主要组）和33名没有不孕而且近期不打算怀孕的妇女进行了研究。研究结果揭示了不孕妇女对生活质量的满意度不高、主观上的情感不适、社会支持不足以及对婚姻关系的不满意等特征。与此同时，亚临床水平的焦虑抑郁症状伴随着普遍紧张的情绪计划，《对自己的情绪感到内疚》，《情绪没有足够的意义》，《他人情感上的缺陷》，《情绪预测持续时间》，《沉思倾向》，《情绪的简化观念》计划占主导地位。不孕症压力女性在压力情境下的行为策略表现为缺乏灵活性、回避和否认倾向、很少使用积极的重新表述和幽默。研究揭示了不孕压力的各种支持因素的存在，这是不孕女性的特点：对生活质量满意度不高，主观感受情绪不适，社会支持不足，对婚姻关系不满意。与此同时，亚临床水平的焦虑-抑郁症状伴随着普遍紧张的情绪计划和有限的行为策略在压力情况下。

关键词：不孕；不孕不育的压力；焦虑；抑郁症；情感方案；应对策略；生活质量。

The article is devoted to the study of infertility-related stress experienced by infertile women. We studied such components of the stress of infertility as anxiety, depression, coping strategies, emotional schemes, as well as the psychological component of the quality of life. The aim of the study was to study the characteristics of individual components of the stress of infertility, such as anxiety, depression, emotional schemas and coping strategies. The following research methods were selected: A. Beck's Anxiety Scale, A. Beck's Depression Scale; questionnaire of the study of the quality of life in infertility FertiQoL J. Boivin; R. Leahy Scale of Emotional Schemes Questionnaire (LESS II); COPE coping strategies questionnaire in adaptation by T.O. Gordeeva, E.N. Osina, E.A. Rasskazova, O.A. Sychev, V.Yu. Shevyakhova. 33 women with infertility (main group) and 33 women without infertility and not planning pregnancy in the near future were studied. The results of the study revealed such characteristics of women with infertility as insufficient satisfaction with the quality of life, subjectively felt emotional discomfort, insufficient social support and some dissatisfaction with marital relations. At the same time, subclinical levels of anxiety-depressive symptoms are accompanied by a general tension of emotional schemes, the prevalence of such schemes, "Feelings of guilt for their own emotions", "Lack of meaningfulness", "Invalidation of emotions by others", "Predicted duration of emotions", "Tendency to ruminate", "A simplified idea of emotions". Behavioral strategies in a stressful situation in women with the stress of infertility are characterized by inflexibility, a tendency to avoidance and denial, and the rare use of positive reformulation and humor. The study revealed the presence

of various supporting stress factors of infertility characteristic of women suffering from infertility: insufficient satisfaction with the quality of life, subjectively felt emotional discomfort, insufficient social support and dissatisfaction with marital relations. At the same time, subclinical levels of anxiety-depressive symptoms are accompanied by a general tension of emotional schemes and limited behavioral strategies in a stressful situation.

Keywords: infertility; stress of infertility; anxiety; depression; emotional schemes; coping strategies; quality of life.

绪论

为人父母或父母的角色是许多人自我认同的中心,似乎是最重要的社会角色之一。大多数人认为为人父母是人生的一个自然阶段,相信当他们准备好了就能成为父母。因此,不孕症的经历往往变得出乎意料和不受欢迎。

由于不孕是一种无法达到预期地位的情况,它通常被视为对个人的一种威胁[7,19,24,25,32],这导致了一种自我缺陷感的形成和对自身能力评价的下降,尤其是对女性而言[22,23]。

心理困扰与不孕是循环相关的,困扰会导致不孕,降低怀孕的可能性,同时不孕会导致心理困扰[14,33]。压力和其他消极情绪状态可能会降低怀孕的可能性[21,26,27,30]。在文献中,这种情况被称为不育应激[8,20,28]。

文献中已经注意到不孕应激在不孕发生中的作用,以及心理因素对体外受精(IVF)成功率的影响[15,16,18,33]。大量研究表明,不孕症及其治疗会引起压力,是焦虑和抑郁症状发展的危险因素[12,29,31]。此外,不孕是一种长期的压力情况。根据Lazarus压力评估模型,假设人们经历压力是由于评估他们正在抵抗的外部压力[28]。R. Leahy的情绪图式模型表明,人们对压力经历的评估方式可能有所不同。这些评估,即情绪图式或关于情绪的想法,可以以对压力的反应的形式出现,从而增加或减少他的体验强度[3]。

根据一些数据,压力并不是不孕不育治疗失败的原因,而是应对压力的方法[9]。

俄罗斯文献中对不孕症应激问题的研究还不够[1,2,6]。

本研究的目的是研究不孕症压力的个体特征,特别是其构成因素如焦虑、抑郁、患者的情绪模式和应对压力的方式。

制定了以下任务:

- 1) 调查不孕症患者的社会人口学特征;
- 2) 识别不孕症患者的情绪困扰水平;
- 3) 调查不孕症患者的生活质量;
- 4) 评估不孕症患者情绪方案的特点;
- 5) 研究不孕妇女的应对策略。

材料与研究方法

按照设定的目标,选取的方法包括:

- 1) 评估情绪困扰—A. Beck焦虑量表、A. Beck抑郁量表[33];
- 2) 研究不孕症患者的生活质量—FertiQoL J. Boivin[10,11];

3) R. Leahy's 的情绪计划量表 (LESS II) 问卷[5];

4) T.O. Gordeeva, E.N. Osina, E.A. Rasskazova, O.A. Sychev, V.Y. Shevyakhova 对适应中 COPE 应对策略的问卷调查[4]。

采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验进行统计分析。

研究对象为 24-47 岁的女性, 其中: 第一组 (主要组) — 不孕女性 (33 人); 第二组 (对照组) — 近期不打算怀孕的可生育妇女 (33 人)。纳入研究的标准: 居住在俄罗斯联邦境内的同年龄范围的所有妇女。这项研究是在《家庭和婚姻健康》医疗中心 (别尔哥罗德市) 的基础上进行的, 与隔离措施有关的调查是在网上进行的。

研究成果

主要群体的社会人口特征: 已婚妇女—30 人, 民事伴侣关系—3 人。25 例为原发性不孕, 8 例为继发性不孕。11 例不孕原因不明, 7 例—男性因素。目前已有 20 例受试者停止治疗, 13 例处于不同的治疗阶段 (11 例正在接受保守治疗, 2 例正在接受体外受精)。在绝大多数情况下 (26 人), 患者在接受治疗的机构中没有得到心理帮助, 超过一部分 (21 人) 报告说他们愿意接受心理帮助。对照组的会人口学指标与主要组没有显著差异。

在研究不孕症和治疗过程对生活的影响时, 根据妇女的自我报告, 确定了以下趋势。根据心理/身体因素 (60.48 ± 9.7 分), 女性对生活质量相当满意, 即由生殖问题引起的认知和身体

抱怨表达适中。而与不孕相关的负面情绪显著影响生活质量 (46.72 ± 14.6 分)。

《关系》量表 (54.85 ± 13.1 分) 满意度不高, 这可能表明婚姻关系中不孕引起的紧张。因不育而产生的社会支持知觉、社会期望、社会孤立感和羞耻感中度表达 (53.89 ± 8.4 分)。

在分析情绪困扰各指标时, 抑郁指标有显著性差异 ($p < 0.05$), 主要组抑郁指标平均为 13.0 ± 7.1 Beck 量表分, 表明情绪困扰处于亚临床水平。得到的结果与国内外一些研究者的数据一致[1, 13, 17, 18, 20]。焦虑指标 (Beck 量表 12.0 ± 6.8 分) 略高于对照组 (10.0 ± 4.5 分), 但差异无统计学意义。因此, 在主要人群中, 有一种在亚临床水平上增加焦虑抑郁症状的趋势, 这可能表明其与不孕症问题有关的情况。

通过对不孕症患者**情绪方案**结构和总体强度的差异分析, 发现主组女性更倾向于《对自己的情绪感到内疚》, 《情绪没有足够的意义》, 《他人情感上的缺陷》, 《情绪预测持续时间》, 《沉思倾向》、《情绪的简化观念》方案的严重度 (见表 1)。

因此, 患有不孕症的女性更有可能批评自己的情绪, 对他人隐瞒自己的情绪, 为自己经历的情绪感到担忧和悲伤。与此同时, 这种背景下的严重残疾会让人觉得其他人也不理解受访者的感受, 不关心她们。不孕妇女不太可能分析、理解自己的经历, 因此可能会感到困惑和无助。不孕症患者认为这种情绪会无限期地持续下去, 变得难以忍受。她们确信并专注于自己的负面情绪。她们没有复杂的感情, 因为她们确信应该

表1 / Table 1

根据R. Leahy的情绪方案问卷, 不孕症患者与健康受试者的情绪方案特点
The peculiarities of emotional schemes of patients with infertility and the control group (Leahy Emotional Schema Scale II)

量表/ Scale	不孕患者/ Infertility patients (M)	标准偏差/ Standard deviation (SD)	健康受试者/ Healthy respondents (M)	标准偏差/ Standard deviation (SD)	显著性水平/ Significance Level
2、对自己的情绪感到内疚/ Guilt	3*	1.8	2*	1	0.026
3、情绪没有足够的意义/ Incomprehensibility	3.6**	1.9	2.2**	0.9	0.000
6、他人情感上的缺陷/ Invalidation	3.4**	1.1	2.6**	0.6	0.001
8、情绪预测持续时间/ Duration	3.3**	1	2.3**	0.8	0.000
12、倾向于沉思/ Rumination	3.5*	1.5	2.5*	0.9	0.002
14、情绪的简化观念/ Simplistic View of Emotion	4.5*	1.1	3.6*	1.4	0.012
15、总分数/ Total	88.7**	17.9	73.4**	12.5	0.000

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

表2 / Table 2

根据COPE问卷调查不孕症患者与对照组应对策略的特点
The peculiarities of coping strategies of patients with infertility and the control group (Coping strategies questionnaire COPE)

量表/ Scale	不孕患者/ Infertility patients (M)	标准偏差/ Standard deviation (SD)	健康受试者/ Healthy respondents (M)	标准偏差/ Standard deviation (SD)	显著性水平/ Significance Level
1、积极的改造和个人成长/ Positive reframing and personal development	12*	2.6	14*	1.9	0.006
2、对问题的心理退缩/ Mental escape the problem	9.8*	2.5	8.5*	2	0.023
6、否定/ Denial	9.2*	2.5	7.4*	2.3	0.005
8、幽默感/ Humor	8.2**	2.9	10.5**	2.5	0.001

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$.

对某些事情有一种感觉。因此, 这类患者的特点是由Robert Leahy描述的心理情绪病理的形成和维持的一般机制[3]。

通过对应对策略的研究, 可以发现特征, 其数据如表2所示。

患有不孕症的女性不太可能用积极的重新构想来解决问题和幽默, 她们更经常从心理上回避问题并否认它们。这意味着她们不倾向于以积极的方式重新思考这种有压力的情况。这可能会影响人们做出积极预测的能力, 使人们很难

对解决不孕不育问题的未来形成积极的愿景。与正向重整相关的患者的个人成长也受到限制，这会支持对未来的消极看法，而这不会导致情感体验的弱化。为了应对压力，她们经常用各种各样的活动来分散与问题相关的不愉快的想法，例如，幻想，睡觉；拒绝相信发生的事情，试图否认现实。总的来说，我们可以讨论不孕妇女应对策略的范围的局限性及其单调性。正是由于应对方法缺乏多样性，极大地限制了减轻焦虑的能力。

结论

1、不孕妇女的社会人口学特征与无不孕妇女组相比没有显著差异。在研究小组中，所有的女性都已婚或民事伴侣关系。主要组的妇女正在接受治疗，没有得到心理帮助。

2、不孕女性的情绪困扰水平更高，因为抑郁症的发病率明显更高（13分）。焦虑指标（12分）略高于对照组（10分），但差异无统计学意义。

3、不孕妇女对生活质量的满意度低于育龄妇女，因为与不孕有关的家庭关系和负面情绪。根据不孕症妇女的自我报告，指出了不孕症和治疗过程对生活质量的影響。生活质量的心理成分正在发生变化，其主要特征是婚姻关系中的不满和紧张、适度的社会孤立感和羞耻感。

4、不孕症患者**情绪功能障碍方案**的总体严重程度明显高于对照组，表现为以下方案：《对自己的情绪感到内疚》，《情绪没有足够的意义》，《他人情感上的缺陷》，《情绪预测持续时间》，《沉思倾向》、《情绪的简化观念》。

5、不孕妇女的应对策略与对照组有显著差异：她们较少使用积极的重新构想来解决问题和幽默，更多的是在心理上回避问题和否认问题。

结论

研究揭示了不孕压力的各种支持因素的存在，这是不孕女性的特点：对生活质量满意度不高，主观感受情绪不适，社会支持不足，对婚姻关系不满意。与此同时，亚临床水平的焦虑-抑郁症状伴随着普遍紧张的情绪计划和有限的行为策略在压力情况下。上述数据表明，需要制定一个心理支持方案，以形成应对不孕症压力的有效机制。该计划的目标可能是：

情绪不稳定，倾向于关注消极情绪；

- 不正常的情感计划；
- 社会和家庭关系；
- 应对压力的不适应策略。

这一方案的制定和实施有助于发展灵活的行为，这不仅将提高不孕妇女的生活质量，而且还将有助于维护和加强她们的精神状态和总体健康。这可以提高正在进行的旨在受孕的治疗程序的有效性。

此外，获得的数据可以被医疗专业人员用于评估和了解这类患者的心理状态，加强医生—护士—患者互动。

REFERENCES

1. Адамян Л.В., Филиппова Г.Г., Калинская М.В. Переживание бесплодия и копинг-стратегии женщин фертильного возраста // Медицинский анализ Северного Кавказа. – 2012. – № 3. – С. 101–105.

- [Adamyan LV, Filippova GG, Kalinskaya MV. Perezhivanie besplodiya i koping-strategii zhenshchin fertil'nogo vozrasta. *Medical News North Caucasus*. 2012;3: 101-105. (In Russ.)]
- Гончаров Г.В. Психофизиологическая коррекция стресса бесплодия у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения. Автореф. дис. канд. мед. наук. Волгоград, 2011. [Goncharov GV. Psikhofiziologicheskaya korrekciya stressa besplodiya u zhenshchin v programme e'kstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. [Dissertation abstract]. Volgograd; 2011. (In Russ.)] Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/psikhofiziologicheskaya-korreksiya-stressa-besplodiya-u-zhenshchin-v-programme-ekstrakorporal-nogo-oplodotvoreniya> Дата обращения: 23.08.2021.
 - Лихи Р. Терапия эмоциональных схем. – СПб.: Питер, 2019. [Likhi R. Terapiya emotsional'nykh skhem. Saint Petersburg: Piter; 2019. (In Russ.)]
 - Рассказова Е.И., Гордеева Т.О., Осин Е.Н. Копинг-стратегии в структуре деятельности саморегуляции: психометрические характеристики и возможности применения методики COPE // Психология. Журнал высшей школы экономики. – 2013. – Т. 10, № 1. – С. 82–118. [Rasskazova EI, Gordeeva TO, Osin EN. Coping strategies in the structure of self-regulation activity: psychometric characteristics and possibilities of using the COPE technique. *Psychology. Journal of the Higher School Economics*. 2013;10(1):82-118. (In Russ.)]
 - Сирота Н.А., Московченко Д.В., Ялтонский В.М., и др. Психодиагностика эмоциональных схем: результаты апробации русскоязычной краткой версии шкалы эмоциональных схем Р. Лихи // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2016. – № 1. – С. 76–83. [Sirota NA, Moskovchenko DV, Yaltonskiy VM, et al. Psychodiagnostics of emotional schemas: the results of approbation of the Russian-language short version of the scale of emotional schemas by R. Leahy. *VM. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2016;1:76-83. (In Russ.)]
 - Филиппова Г.Г. Развитие исследований по репродуктивной психологии на кафедре общей психологии и истории психологии Московского гуманитарного университета // Научные труды Московского гуманитарного университета. – 2018. – № 1. – С. 6. [Filippova GG. Development of research on reproductive psychology at the Department of General Psychology and the History of Psychology of the Moscow Humanitarian University. *Nauchnye trudy Moskovskogo gumanitarnogo universiteta*. 2018;(1):6. (In Russ.)] DOI: 10.17805/trudy.2018.1.6
 - Abbey A. Adjusting to infertility. In: Harvey J.D., Miller E.D., Eds. *Loss and trauma: General and close relationship perspectives*. Ann Arbor, MI: Edwards Brothers, 2000.
 - Abbey A, Halman LJ, Andrews FM. Psychosocial, treatment, and demographic predictors of the stress associated with infertility. *Fertil Steril*. 1992;57(1): 122-128. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)54787-6
 - Boivin J. Evidence-based approaches to infertility counseling. In: Covington SN, Burns LH, Eds. *Infertility counseling: A comprehensive handbook for clinicians*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2006.
 - Boivin J, Takefman J, Braverman A. The Fertility Quality of Life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Fertil Steril*. 2011;96(2): 409-415. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.046
 - Fertility Quality of Life tool. (FertiQoL). Available from: <http://sites.cardiff.ac.uk/fertiqol/download/>
 - Daniluk JC. Reconstructing their lives: A longitudinal, qualitative analysis of the transition to biological childlessness for infertile couples. *Journal of Counseling and Development*. 2001;79(4):439-449. DOI: 10.1002/j.1556-6676.2001.tb01991.x
 - Daniluk JC, Tench E. Long-term adjustment of infertile couples following unsuccessful medical intervention. *Journal of Counseling and Development*. 2007;85(1): 89-100. DOI: 10.1002/j.1556-6678.2007.tb00448.x
 - Domar A. *Conquering infertility: Dr. Alice Domar's guide to enhancing fertility and coping with infertility*. New York: Viking Penguin; 2002.
 - Domar AD, Clapp D, Slawsby EA, et al. Impact of group psychological interventions on pregnancy rates in infertile women. *Fertility and Sterility*. 2000;73(4): 805-812. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00493-8
 - Domar AD, Clapp D, Slawsby E, et al. The impact of group psychological interventions on distress in infertile women. *Health Psychology*. 2000;19(6):568-575. DOI: 10.1037//0278-6133.19.6.568
 - Domar AD, Seibel MM, Benson H. The mind/body program for infertility: A new behavioral treatment approach for women with infertility. *Fertility and Sterility*. 1990;53(2):246-249. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)53275-0.
 - Eugster A, Vingerhoets AJ. Psychological aspects of in vitro fertilization: A review. *Soc Sci Med*. 1999;48(5): 575-589. DOI: 10.1016/s0277-9536(98)00386-4
 - Greil AL. *Not yet pregnant: Infertile couples in contemporary America*. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press; 1991. P. 243.
 - Greil AL, Schmidt L, Peterson B. Understanding and treating the psychosocial consequences of infertility. In: Wenzel A, Ed. *The Oxford Handbook of Perinatal*

- Psychology. Oxford UK: Oxford University Press; 2014. DOI: 10.1093/oxfordhb/9780199778072.013.007
21. Henning K, Strauss B. Psychological and psychosomatic aspects of involuntary childlessness: State of research at the end of the 1990's. In: Strauss B, ed. Ashland OH: Hogrefe & Huber Publishers; 2002. P. 3-18.
 22. Mahlstedt P, MacDuff S, Bernstein J. Emotional factors and the in vitro Fertilization and embryo transfer process. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1987;4(4): 232-236. DOI: 10.1007/BF01533762
 23. Matthews R, Martin-Matthews A. Infertility and involuntary childlessness: The transition to non-parenthood. *Journal of Marriage and the Family.* 1986;48:641-649. DOI: 10.2307/352050
 24. McCarthy MP. Women's lived experience of infertility after unsuccessful medical intervention. *J Midwifery Womens Health.* 2008;53:319-324. DOI: 10.1016/j.jmwh.2007.11.004
 25. Olshansky EF. Identity of self as infertile: An example of theory-generating research. *ANS Adv Nurs Sci.* 1987;9(2): 54-63. DOI: 10.1097/00012272-198701000-00009
 26. Pook M, Krause W. Stress reduction in male infertility patients: A randomized, controlled trial. *Fertility and Sterility.* 2005;83(1):68-73. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.06.053
 27. Pook M, Tuschen-Caffier B, Krause W. Is infertility a risk factor for impaired male fertility? *Hum Reprod.* 2004;19(4):954-959. DOI: 10.1093/humrep/deh167
 28. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1): 41-47. DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney
 29. Terry DJ, Hynes GJ. Adjustment to a low-control situation: reexamining the role of coping responses. *Journal of Personality and Social Psychology.* 1998;74(4): 1078-1092.
 30. Van Balen F. The psychologization of infertility. In: Inhorn MC, van Balen F, eds. *Infertility Around the Globe.* Berkeley: University of California press; 2002.
 31. Verhaak CM, Smeenk JM J, van Minnen A. A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles. *Human Reproduction.* 2005;20(8):2253-2260. DOI: 10.1093/humrep/dei015
 32. Williams ME. Toward greater understanding of the psychological effects of infertility on women. *Psychotherapy in Private Practice.* 1997;16:7-26. DOI: 10.1300/J294v16n03_02
 33. Wischmann TH. Psychogenic Infertility: Myths and facts. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20(12):485-494. DOI: 10.1023/b: jarg.0000013648.74404.9d

◆ Information about the authors

Irina V. Kargol — Assistant, Department of General and Clinical Psychology. Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. E-mail: irina-kargol@mail.ru

Marina Veanirovna Zemlianykh — MD, PhD, Associate Professor, Department of Psychosomatic and Psychotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mvz6@mail.ru

◆ Информация об авторах

Ирина Викторовна Карголь — ассистент кафедры общей и клинической психологии. Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ «БелГУ»), Белгород, Россия. E-mail: irina-kargol@mail.ru

Марина Веанировна Земляных — канд. мед. наук, доцент кафедры психосоматики и психотерапии. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mvz6@mail.ru