

КРОВОТЕЧЕНИЕ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН МОШОНКИ НА ТЕРАПИИ РИВАРОКСАБАНОМ КАК ИНДИКАТОР ПРОБЛЕМЫ У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.А. Чепурненко^{1,2,*}, Г.В. Шавкута², А.Д. Насытко²

¹ Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»
ул. Благодатная, д. 170, г. Ростов-на-Дону, 344015, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В течение последнего десятилетия были разработаны и введены в клиническую медицину прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) для профилактики и лечения венозной тромбоземболии, а также для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Серьезным осложнением лечения антикоагулянтами является кровотечение. Рандомизированные контролируемые испытания показали, что в случае развития кровотечения на фоне одного из ПОАК замена на другой не приведет к снижению риска кровотечения. При развитии кровотечения рекомендована не замена одного антикоагулянта на другой, а поиск возможного источника кровотечения и его устранение. При этом возобновление приема антикоагулянта возможно только после полной ликвидации причины кровотечения.

Описание клинического случая. Пациент К., 81 года, госпитализирован в отделение неотложной кардиологии государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» (ГБУ РО «РОКБ») с клиникой тромбоземболии мелких ветвей обеих легочных артерий, что было подтверждено спиральной компьютерной ангиопульмонографией. Наряду с венозной тромбоземболией у пациента выявлена постоянная форма фибрилляции предсердий, что являлось еще одним показанием для приема ПОАК. Риск тромбоземболии по шкале CHA₂DS₂-VASc — 6 баллов, кровотечения по шкале HAS-BLED — 2 балла. Скорость клубочковой фильтрации на момент кровотечения — 90 мл/мин/1,73 м². Пациенту был назначен ривароксабан в дозе 20 мг в сутки. Через 2 года 3 месяца пациент прекратил прием ривароксабана в связи с развитием кровотечения из вен мошонки. При осмотре уролога выявлено с двух сторон расширение вен семенного канатика. При пробе Вальсальвы в венах стойкий ретроградный кровоток. Установлено наличие варикоцеле с обеих сторон.

Пациенту выполнено прерывание венозного кровотока по левой внутренней семенной вене по методике Иванисевича. Причина кровотечения была устранена. Через 1 неделю после оперативного вмешательства пациент возобновил прием ривароксабана.

Заключение. Случай представляет интерес редко встречающейся причиной кровотечения, которую удалось установить на фоне приема нового орального антикоагулянта.

Ключевые слова: ривароксабан, кровотечение, варикоцеле, антикоагулянты, фибрилляция предсердий

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Насытко А.Д. Кровотечение из варикозно расширенных вен мошонки на терапии ривароксабаном как индикатор проблемы у пожилого пациента: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 89–102. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-89-102>

Поступила 12.09.2021

Принята после доработки 12.02.2022

Опубликована 28.06.2022

SCROTAL VARICEAL BLEEDING DURING RIVAROXABAN THERAPY AS ALARMING SIGN IN SENESCENT PATIENTS: A CLINICAL CASE

Svetlana A. Chepurnenko^{1,2,*}, Galina V. Shavkuta², Alina D. Nasytko²

¹ Rostov Regional Clinical Hospital

Blagodatnaya str., 170, Rostov-on-Don, 344015, Russia

² Rostov State Medical University

Nakhichevskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

ABSTRACT

Background. The past decade has witnessed the advent of direct oral anticoagulants (DOACs) into clinical practice for the prevention and treatment of venous thromboembolism, as well as stroke prevention in atrial fibrillation (AF) patients. A serious complication of anticoagulant treatment is bleeding. Randomised controlled trials have shown that the risk of already developed bleeding does not reduce upon a DOAC replacement. In such cases, the bleeding cause diagnosis and elimination are recommended instead of a anticoagulant replacement. An anti-coagulant treatment can only be resumed once the elimination is completed.

Clinical Case Description. Patient K., 81 yo, was emergently admitted to a cardiology ward of the Rostov Regional Clinical Hospital with a clinical picture of bilateral pulmonary embolism of small arterial branches confirmed in multislice computed angiopulmonography. Apart from venous embolism, persistent atrial fibrillation was detected as an additional indication for DOAC treatment. A CHA₂DS₂-VASc risk of thrombosis was 6, HAS-BLED risk of bleeding — 2. Glomerular filtration rate at bleeding was 90 mL/min/1.73 m². The patient was prescribed rivaroxaban at 20 mg daily. Past 2 years and 3 months, rivaroxaban has been withdrawn due to bleeding developing from scrotal veins. An urologist examination revealed a bilateral spermatic cord veins dilation. A Valsalva test revealed persistent retrograde venous blood flow. Varicocele detected on both sides.

The patient underwent venous occlusion of left internal spermatic vein following an Ivanissevich procedure. The cause of bleeding was eliminated. The patient resumed rivaroxaban 1 week since the operation.

Conclusion. The case describes a rare cause of bleeding that has been established at a continued new DOAC therapy.

Keywords: rivaroxaban, bleeding, varicocele, anticoagulant, atrial fibrillation.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Chepurnenko S.A., Shavkuta G.V., Nasytko A.D. Scrotal variceal bleeding during rivaroxaban therapy as alarming sign in senescent patients: A clinical case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(3): 89–102. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-89-102>

Submitted 12.09.2021

Revised 12.02.2022

Published 28.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из основных причин инвалидности и смерти, связанных с инсультом [1].

В течение последнего десятилетия были разработаны и введены в клиническую медицину Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) для профилактики и лечения венозной тромбозной эмболии, а также для профилактики инсульта у пациентов с ФП [2]. ПОАК показали не меньшую эффективность по сравнению с варфарином в профилактике инсульта и системной эмболии при снижении риска внутримозгового кровоизлияния [3].

Преимущество данных препаратов заключается в том, что их можно назначать в фиксированных дозах, в отличие от антагонистов витамина К, известных своим очень вариабельным антикоагулянтным эффектом, требующим частого мониторинга и корректировки дозы [4].

Одним из представителей ПОАК является прямой ингибитор фактора Ха — ривароксабан, оральная антикоагулянт [5], который быстро достигает стабильного уровня, устраняя необходимость в первоначальной терапии низкомолекулярным гепарином у пациентов с тромбозной эмболией легочной артерии. Препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, в том числе для снижения риска инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП [6].

В то же время следует обратить внимание на имеющиеся риски использования антикоагулянтов у пациентов с ФП. Их применение приводит к увеличению риска кровотечения. Кровотечение является серьезным осложнением лечения антикоагулянтами [7].

Рандомизированные контролируемые испытания показали, что дабигатран и ривароксабан вызывают аналогичную частоту кровотечений [8]. Разница в риске развития большого кровотечения для дабигатрана также не была статистически значимой и по сравнению с аписабаном [9]. Таким образом, в случае развития кровотечения на фоне одного из ПОАК замена на другой не приведет к снижению риска кровотечения. В то же время при прекращении лечения антикоагулянтами возникает реактивация свертывающей системы крови, что может проявляться в увеличении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, ишемический инсульт или необъяснимая смерть [10]. Вот почему при развитии кровотечения на фоне приема одного из ПОАК рекомендована не замена одного антикоагулянта на другой,

а поиск возможного источника кровотечения и его устранение. При этом возобновление приема антикоагулянта возможно только после полной ликвидации причины кровотечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Пациент К., 81 год (20.04.1940 года рождения), экстренно госпитализирован в отделение неотложной кардиологии государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» (ГБУ РО «РОКБ») 04.05.2018 г. с жалобами на общую слабость, давящие, сжимающие боли за грудной при физической нагрузке, перебои в работе сердца. В связи с развитием шока пациент помещен в реанимационное отделение.

Анамнез заболевания: считает себя больным с 2016 года, когда стал отмечать появление перебоев в работе сердца, одышку при физической нагрузке. Лечился амбулаторно по месту жительства. Состояние ухудшилось в течение двух-трех дней, когда появились боли в области сердца давящего характера.

Анамнез жизни: Уроженец Верхнедонского района Ростовской области, рос и развивался нормально. На момент госпитализации является пенсионером, не работает. Вдовец, имеет 2 детей. Проживает в благоустроенном доме с семьей сына.

Аллергологический анамнез: со слов пациента, лекарственной и бытовой аллергии не отмечает.

Наследственный анамнез: со слов пациента по материнской и отцовской линии не отягощен.

Физикальная диагностика

По данным объективного осмотра: рост 175 см, вес 74 кг, индекс массы тела 24,16 кг/м², окружность талии 107 см, окружность бедер 104 см. ЧСС 79 в мин, АД 136/83 мм рт. ст. Перкуторно границы сердца в пределах нормы. Аускультативно приглушенность первого тона, перебои в работе сердца.

Пациенту рекомендовано дообследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, тропониновый тест, общий анализ мочи; электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиокопия (ЭхоКС), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), коронарография.

Предварительный диагноз

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), аритмический вариант с нарушением ритма сердца (НРС) по типу постоянной формы ФП, тахисистолии. Состояние после тромбозной эмболии легочной артерии (ТЭЛА) субсегментарных и сегментарных ветвей; CHA2DS2-VASc — 4. HAS-BLED — 4.

Гипертоническая болезнь III ст., достигнут целевой уровень, риск 4.

Временная шкала

Хронология развития болезни у пациента К. представлена на рисунке 1.

Диагностические процедуры (проведены в ГБУ РО «РОКБ»)

Лабораторные исследования

Общий анализ крови (таблица 1).

Общий анализ мочи (от 06.05.2018 г.) — без особенностей.

Биохимический анализ крови (от 10.05.2018 г.) (референсные значения указаны в скобках): общий белок — 12,6 мкмоль/л (8,5–20,5 мкмоль/л), прямой

билирубин — 4,4 мкмоль/л (1–20 мкмоль/л), АЛТ — 29 ед/л (до 45 ед/л), АСТ — 29 ед/л (до 37 ед/л), мочевины — 5,8 мкмоль/л (2,8–7,2 мкмоль/л), креатинин — 83,7 мкмоль/л (62–120 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI): 77 мл/мин/1,73 м² (90–150 мл/мин/1,73 м²), глюкоза — 4,51 ммоль/л (3,8–6,3 ммоль/л), К⁺ — 4,86 ммоль/л (3,5–5,0 ммоль/л), Na⁺ — 145,6 ммоль/л (136–145 ммоль/л).

Коагулограмма (от 10.05.2018 г.): активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 29,4 сек (24–35 сек), протромбиновый индекс (ПТИ) — 93,3 % (80–105 %), тромбиновое время (ТВ) — 30,1 сек (18–24 сек), фибриноген — 3,3 г/л (2–4 г/л), международное нормализованное отношение (МНО) — 1,0 у.е. (0,9–1,5 у.е.).

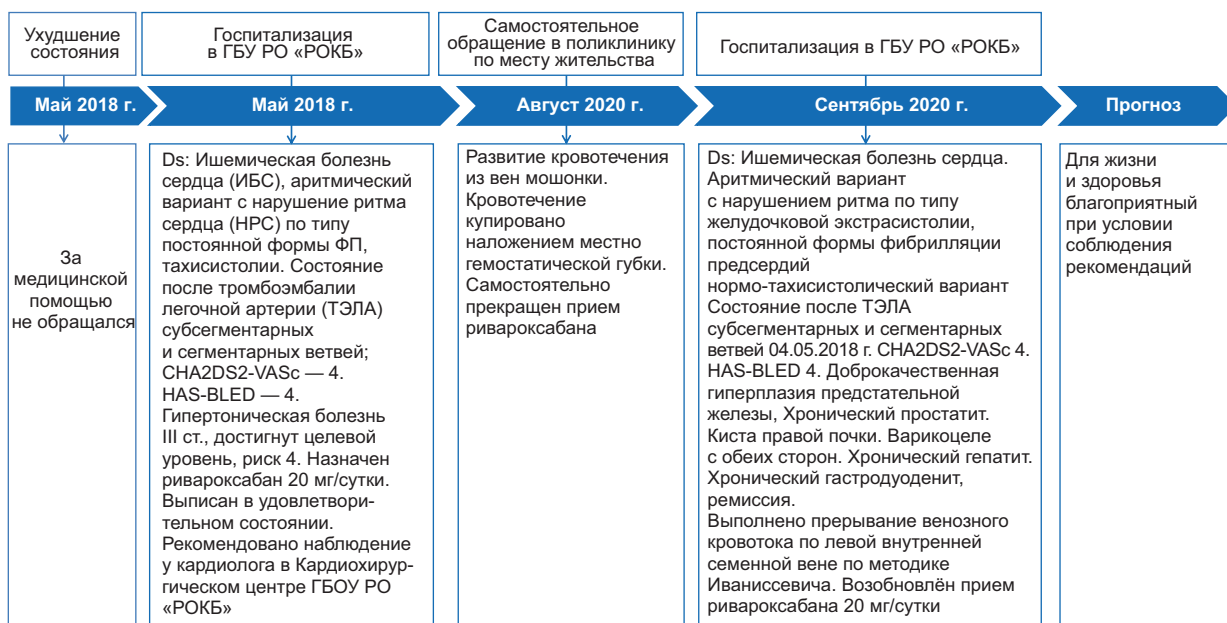


Рис. 1. Хронология развития болезни у пациента К.: ключевые события и прогноз.

Fig. 1. Disease sequence in patient K., key events and prognosis.

Таблица 1. Показатели общего анализа крови пациента К. в динамике

Table 1. General blood count dynamics in patient K.

Показатели гемограммы	Результат		Референсные значения
	от 04.05.2018 г.	от 10.05.2018 г.	
Гемоглобин (г/л)	140	142	130–160
Эритроциты (×10 ¹² /л)	4,4	4,47	4,0–5,1
Гематокрит (%)	39	40,8	40–48
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	8,7	9,4	4,0–9,0
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	196	181	180–320
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (мм/ч)	8	21	2–10
Нейтрофилы (%):			
сегментоядерные	-	77	47–72
палочкоядерные	-	3	1–6
Лимфоциты (%)	-	14	19–37
Эозинофилы (%)	-	1	0,5–5
Моноциты (%)	-	5	3–11

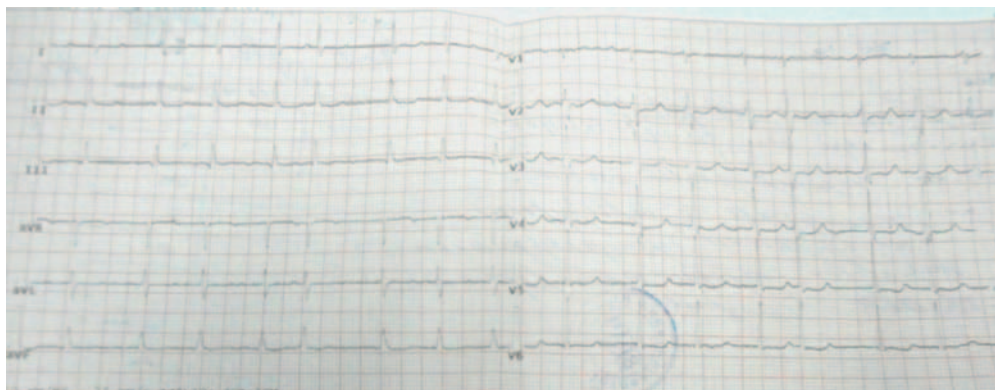


Рис. 2. Электрокардиограмма от 04.05.2018 г.

Fig. 2. Electrocardiography, 04.05.2018.

Тропониновый тест (от 04.05.2018 г.): менее 50 нг/мл (<0,29 нг/мл).

Инструментальные исследования

Электрокардиограмма (ЭКГ):

От 04.05.2018 г.: фибрилляция предсердий (ФП) с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 74–125 в минуту; признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (рис. 2).

От 10.05.2018 г.: отмечается урежение ЧСС до 65–110 уд/мин, в остальном без динамики.

Эхокардиоскопия (ЭхоКС) (от 04.05.2018 г.): аортальный клапан (АК) трехстворчатый. Створки уплотнены. Регургитация на АК 1 ст. Митральный клапан (МК): створки уплотнены, характер движения створок дискордантный. Регургитация на МК 1,5–2 ст. (рис. 3). Левое предсердие 44 мм. Правый желудочек (ПЖ) 35 мм. Параметры систолической функции ЛЖ: конечный диастолический размер (КДР) 46 мм, конечный диастолический объем (КДО) 100 мл, фракция выброса (ФВ) 44%. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу 11 мм. Толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ в диастолу 11 мм. Трикуспидальный клапан (ТК): створки тонкие. Регургитация на ТК 3+ (рис. 4). Легочная артерия (ЛА) 33 мм, створки тонкие. Степень Р на легочном клапане (ЛК) 2–2,5 ст. Расчетное давление в полости ПЖ 60–65 мм рт. ст.

Коронарография и вентрикулография (от 04.05.2018 г.): гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях не выявлено, диффузный гипокинез миокарда ЛЖ.

Ангиография сосудов почек (от 04.05.2018 г.): обе почечные артерии без гемодинамически значимых стенозов.

Спиральная компьютерная (СКТ) ангиопульмонография (от 05.05.2018 г.): легочной ствол

диаметром 33 мм, правая легочная артерия диаметром 27 мм, левая легочная артерия — 25 мм. Отмечаются дефекты контрастирования дистальных отделов сегментарных ветвей правой и левой легочных артерий. Основные стволы легочных артерий туго заполнены, дефектов их контрастирования не выявлено (рис. 5). Заключение: КТ признаки внутрилегочной гипертензии, тромбоэмболия мелких ветвей обеих легочных артерий.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) (от 09.05.2018 г.): ритм ФП с ЧЖС 47–161 в минуту; зарегистрировано 273 одиночных и парных политопных желудочковых экстрасистолы; паузы ритма и эпизоды смещения сегмента ST-T не зафиксированы.

Проведена оценка риска тромбоэмболии по шкале CHA₂ DS₂-VASc, у пациента имелась хроническая сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), возраст более 75 лет (2 балла), наличие системной тромбоэмболии (2 балла). Риск тромбоэмболических осложнений составил 6 баллов. Кроме того, проведена оценка риска кровотечения по шкале HAS-BLED. У пациента имелась артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт. ст.) (1 балл), фактор риска корректируемый, возраст более 65 лет (1 балл). Всего 2 балла.

Клинический диагноз

Основной: Ишемическая болезнь сердца. Аритмический вариант с нарушением ритма по типу желудочковой экстрасистолы, постоянной формы фибрилляции предсердий, нормо-тахисистолический вариант CHA₂ DS₂-VASc 6 баллов, HAS-BLED 2 балла. Гипертоническая болезнь III стадия, неконтролируемая артериальная гипертензия, степень 1, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий), целевой уровень артериального давления <140/80 мм рт. ст.

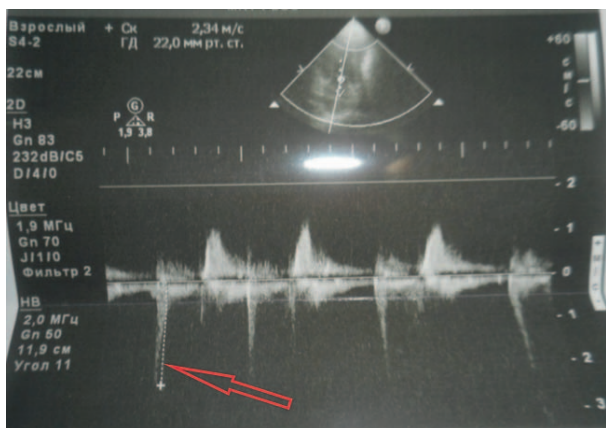


Рис. 3. Регургитация (отмечено стрелкой) на митральном клапане по данным ЭхоКС 04.05.2018 г.

Fig. 3. Mitral valve regurgitation (arrowed) in cardiac echography, 04.05.2018.

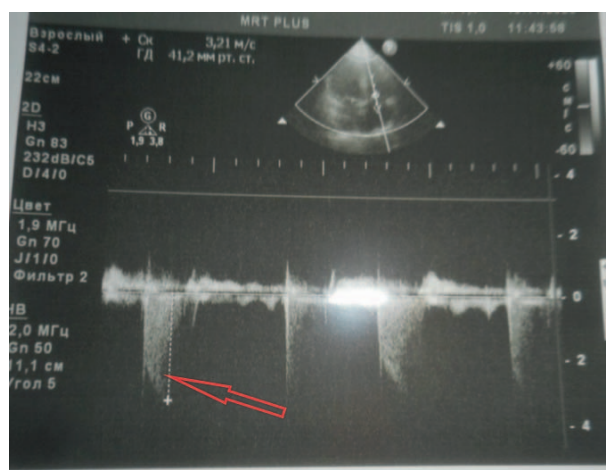


Рис. 4. Регургитация (отмечено стрелкой) на трикуспидальном клапане по данным ЭхоКС 04.05.2018 г.

Fig. 4. Tricuspid valve regurgitation (arrowed) in cardiac echography, 04.05.2018.

Осложнения: ХСН с промежуточной фракцией выброса (44%) IIA ФК (NYHA) 3. Тромбоэмболия мелких ветвей обеих легочных артерий с явлениями шока с 04.05.2018 г. по 05.05.2018 г. Посттромбоэмболическая легочная гипертензия. НТК 3 ст. НМК 1,5–2 ст. Недостаточность трикуспидального клапана 3-й степени; недостаточность митрального клапана 1,5–2-й степени.

Таким образом, у пациента были два показания для назначения ПОАК: профилактика инсульта при ФП и венозная тромбоэмболия.

Дифференциальная диагностика

Вследствие того что посттромбоэмболическая легочная гипертензия (ПТЛГ) является потенциально излечимой патологией, ее следует отли-

чать от других заболеваний, сопровождающихся присутствием тромботических, фиброзных и иных изменений в легочных артериях. Прежде всего необходимо провести дифференциальный диагноз со всеми микроваскулярными формами легочной гипертензии (ЛГ). Значительные трудности при этом представляют больные с возможным вторичным тромбообразованием как осложнением высокой ЛГ.

Отсутствие указаний на перенесенную ТЭЛА, диффузное снижение перфузии легочной ткани по периферии обоих легких могут свидетельствовать в пользу тромбозов *in situ*. Главную роль в решении этого вопроса играет качественно проведенная ангиопульмонография и катетеризация. Повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) более 1600 дин/см/с⁵ более свойственно микроваскулярным формам ЛГ, чем ПТЛГ. ПТЛГ следует отличать от васкулита легочных артерий. При васкулите в период обострения наблюдаются признаки воспаления и утолщения стенки сосуда, а в отсроченную фазу — деформации с формированием стенозов и тромбозов. Подтверждением воспалительного генеза заболевания могут служить изменения сосудов большого круга кровообращения, сходные с изменениями при синдроме Такаясу.

Схожую с ПТЛГ ангиографическую картину имеет ангиосаркома ЛА. Опухоль растет по интима легочной артерии и имеет неровную поверхность, что делает ее очень похожей на крупный пристеночный тромб. Характерным отличием опухоли от тромба является преимущественно центральное расположение. Поражение легочного клапана и ствола легочной артерии типично для ангиосаркомы и редко наблюдается при ПТЛГ. Со временем опухоль может прорасти в дистальные ветви ЛА. Во многих случаях возможно удаление опухоли оперативным путем с последующими курсами химиотерапии, однако риск рецидива опухоли крайне высок.

Медицинские вмешательства

Проведенное лечение: аторвастатином (20 мг/сутки), метопролола сукцинатом (50 мг/сутки), ривароксабаном (20 мг/сутки), омепразолом (20 мг 2 раза/сут), периндоприлом (10 мг/сутки), спиронолактоном (50 мг/сутки), эноксапарином (4000 анти-ХА МЕ/0,4 мл в сутки).

Динамика и исходы

08.05.2018 г. переведен из отделения реанимации в кардиологическое отделение ГБУ РО «РОКБ». 11.05.2018 г. выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендации при выписке: ривароксабан 20 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сутки, метопролола сукцинат 50 мг/сутки, перин-

доприл 10 мг/сутки, спиронолактон 50 мг/сутки, торасемид 2,5 мг/сутки, пантопразол 20 мг/сутки; контрольное посещение кардиолога один раз в три месяца в поликлинику Кардиохирургического центра ГБУ РО «РОКБ».

10.08.2020 г. в связи с развитием кровотечения из вен мошонки пациент обратился к хирургу в поликлинику по месту жительства. Согласно осмотру хирурга: варикоцеле с обеих сторон, мошонка асимметрична, увеличена в размерах, слева визуализируются кровоподтеки, цвет мошонки слева изменен (багрово-синий). Кровотечение купировано наложением местно гемостатической губки.

После консультации хирурга пациент самостоятельно прекратил прием ривароксабана.

На очередном визите к кардиологу в поликлинику Кардиохирургического центра ГБУ РО «РОКБ» 11.09.2020 г. по данным объективного осмотра: состояние пациента удовлетворительное, рост 175 см, вес 70 кг. ИМТ 22,9 кг/м². ОТ 105 см, ОБ 101 см. АД 150/90 мм рт. ст. ЧСС 87 в минуту, тоны аритмичные, кровотечение из вен мошонки слева, в остальном статус без особенностей. Пациенту рекомендована госпитализация.

При госпитализации в кардиологическое отделение ГБУ РО «РОКБ» в целях поиска причины кровотечения пациент направлен на консультацию уролога, гематолога, гастроэнтеролога и дополнительные лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма (табл. 2)) и инструментальные (ЭКГ, ЭхоКС, ультразвуковое триплексное сканирование вен нижних конечностей) исследования.

Инструментальные исследования:

По данным ЭКГ от 11.09.2020 г.: ФП с ЧСС 85–120 уд/мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) нормальная. Гипертрофия ГЛЖ с перегрузкой. По данным ЭхоКС от 11.09.2020 г.: МК: створки уплотнены. Регургитация на МК 1,5–2+. Левое предсердие 44 мм. ПЖ 27 мм. ПП: 72×53 мм, КДР 48 мм, КДО 106 мл, ФВ 53%. Р на ТК 3+. В остальном без динамики. По данным ультразвукового триплексного сканирования вен нижних конечностей от 11.09.2020 г.: умеренное расширение поверхностных вен обеих голеней преимущественно слева. Тромботических масс в просвете глубоких и поверхностных вен нет. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов мошонки и доплерографии сосудов мошонки от 11.09.2020 г.: вены семенных канатиков расширены справа до d 3 мм, слева до d 4 мм. При пробе Вальсальвы в венах стойкий ретроградный кровоток. Заключение: признаки варикоцеле с обеих сторон. По данным УЗИ органов брюшной полости от 11.09.2020 г.: печень —

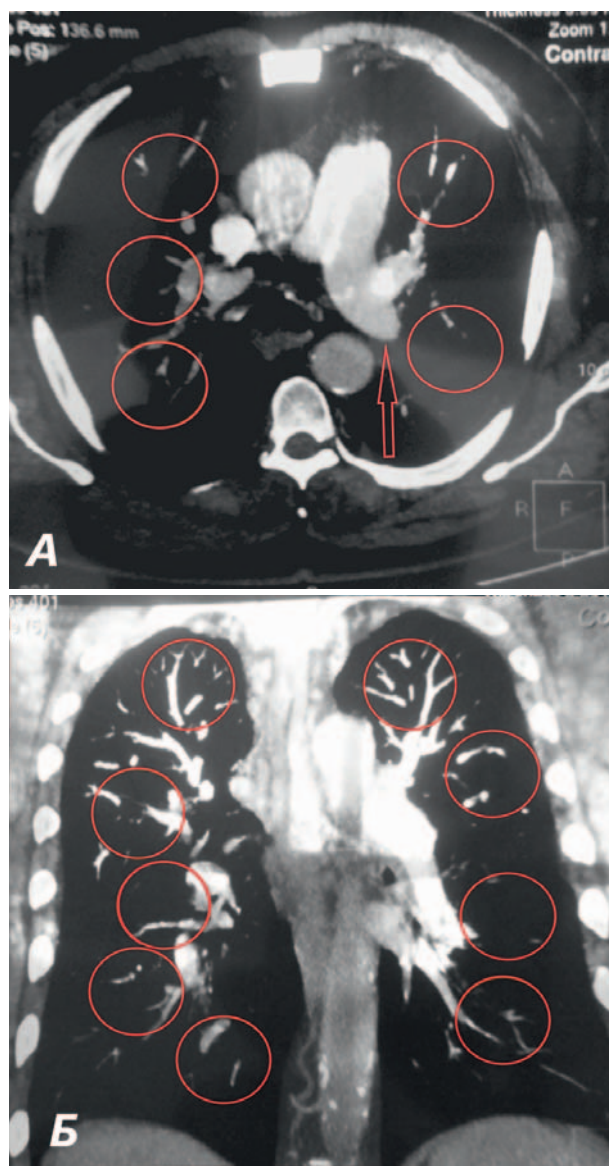


Рис. 5. СКТ ангиопульмонография от 05.05.2018 г. А, Б — указаны дефекты наполнения легочной артерии и ее ветвей.

Fig. 5. MSC angiopulmonography, 05.05.2018. А, Б — filling defects of pulmonary artery and branches.

вертикальный размер правой доли 190 мм, контур ровный, четкий, эхоструктура однородная, эхогенность обычная. V. portae d 10 мм, проходима; желчный пузырь — размеры 80×37 мм, Стенки ровные, не утолщены. Форма грушевидная. В просвете визуализируются конкременты до d 12 мм. Эхоструктура желчи прозрачная. Желчные протоки не расширены. Холедох d 4 мм. Поджелудочная железа: контуры ровные, четкие. Размеры головки 28 мм, тела 19 мм, хвоста 27 мм. Эхоструктура умеренно неоднородная. Эхогенность повышенная. Селезенка: размеры 103×32 мм, эхоструктура однородная. В брюшной полости свободная жидкость и лимфатические узлы не визуализируются. Заклю-

Таблица 2. Показатели лабораторных исследований
Table 2. Laboratory test values

Показатели исследования	Результат		Референсные значения
Общий анализ крови			
Гемоглобин (г/л)	131		130–160
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,24		4,0–5,1
Гематокрит (%)	38,8		40–48
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	7,3		4,0–9,0
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	181		180–320
Биохимический анализ крови			
Общий белок (мкмоль/л)	17,2		8,5–20,5
Прямой билирубин (мкмоль/л)	4,8		1–20
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) ед./л	30		до 45
Аспартатаминотрансфераза (АСТ) ед./л	29		до 37
Мочевина (мкмоль/л)	6,4		2,8–7,2
Креатинин (мкмоль/л)	60,4		62–120
Скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI) (мл/мин/1,73 м ²)	90		90–150
Гемостазиограмма			
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (сек.)	от 11.09.2020 г.	от 14.09.2020 г.	24–35
	28,3	28,3	
Протромбиновый индекс (ПТИ) (%)	100,1	100,1	80–105
Тромбиновое время (ТВ) (сек.)	20,6	20,6	18–24
Фибриноген (г/л)	3,3	3,3	2–4
Растворимые фибринмономерные комплексы (мг/100 мл)	3,5	3,5	<4
Ретракция кровяного сгустка (%)	44	44	<65
Д-димер (нг/л)	0,49	0,49	<243
Антитромбин III (%)	93,2	93,2	66–124

ние: гепатомегалия. Диффузные изменения поджелудочной железы. Холецистолитиаз.

Консультации специалистов (от 11.09.2020 г.):

Гастроэнтеролог: хронический гепатит, хронический гастродуоденит — ремиссия.

Гематолог: приобретенная лекарственно-индуцированная коагулопатия легкой степени.

Уролог: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, киста правой почки, варикоцеле с обеих сторон.

С учетом результатов инструментальных исследований и лабораторных данных установлен следующий диагноз.

Диагноз заключительный клинический (основной): Ишемическая болезнь сердца. Аритмический вариант с нарушением ритма по типу желудочковой экстрасистолии, постоянной формы фибрилляции предсердий, нормо-тахисистолический вариант. Состояние после ТЭЛА субсегментарных и сегментарных ветвей 04.05.2018 г. CHA2DS2-VASc 4. HAS-BLED 4.

Осложнения: ХСН с сохраненной фракцией выброса (53 %) IIA ФК (NYHA) 3.

Сопутствующие: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий), целевой уровень артериального давления <140/80.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, Хронический простатит. Киста правой почки. Варикоцеле с обеих сторон. Хронический гепатит. Хронический гастродуоденит, ремиссия.

Дифференциальная диагностика

Патология печени может быть причиной кровотечения. По данным УЗИ органов брюшной полости у пациента выявлена гепатомегалия, однако активность печеночных ферментов находилась в рамках референсных значений. Пациент осмотрен гастроэнтерологом. Установлен диагноз: хронический гепатит, хронический гастродуоденит — ремиссия.

Нарушение функции почек может приводить к замедлению элиминации препарата и повышению его концентрации в крови. Абсолютным противопоказанием к назначению ривароксабана является тяжелая степень нарушения функции почек (клиренс креатинина (КлКр) <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют). Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; а также при лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин). У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например нестероидные противовоспалительные препараты, антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина. Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. Указанные препараты пациент не получал.

Кроме того, уровень креатинина на момент обращения составил 60,4 мкмоль/л. СКФ (по формуле СКД-ЕПІ): 90 мл/мин/1,73 м² (нормальная СКФ). Ривароксабан единственный из трех новых оральных антикоагулянтов, который разрешен к использованию в дозе 15 мг при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м². У других новых оральных антикоагулянтов диапазон безопасности уже.

Причиной кровотечения может быть нарушение в свертывающей системе крови. Количество тромбоцитов (Тр) — 181×10^9 /л находилось на нижней границе нормы ($(180-320) \times 10^9$ /л). Показатели гемостазиограммы от 14.09.2020 г. не выходили за пределы референсных значений. По результатам обследования гематологом установлен диагноз: Приобретенная лекарственно-индуцированная коагулопатия легкой степени, которая может вызвать кровотечение только при наличии предрасполагающих факторов.

Локальные причины, которые выявляются на фоне приема антикоагулянтов. В данном случае причиной кровотечения явилось варикозное расширение вен мошонки. Назначение ПОАК позволило своевременно выявить патологию.

Варикоцеле лечится хирургическим путем (варикоцелэктомия) или радиологической эмболизацией. Хирургический метод остается самым популярным способом лечения. Цель хирургического лечения: перевязать расширенные вены, которые впадают в лозовидное сплетение. Обычно используются три хирургических метода: ретроперитонеальный, паховый и субингвинальный. В настоящее время наиболее популярными подходами являются паховая и субингвинальная варикоцелэктомия [11]. Основными осложнениями варикоцелэктомии, описанными в литературе, являются клинический рецидив и образование гидроцеле [2, 12].

11.09.2020 г. пациенту выполнено прерывание венозного кровотока по левой внутренней семенной вене по методике Иванисевича. Причина кровотечения была устранена. 21.09.2020 г. пациент в удовлетворительном состоянии выписан из стационара. Через 1 неделю после оперативного вмешательства пациент возобновил прием ривароксабана в дозе 20 мг в сутки.

Прогноз

Благодаря устранению причины кровотечения у пациента был возобновлен прием ривароксабана в дозе 20 мг/сут. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии со следующими назначениями: ривароксабан 20 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сутки, метопролола сукцинат 50 мг/сутки, периндоприл 10 мг/сутки, спиронолактон 50 мг/сутки, торасемид 2,5 мг/сутки, пантопразол 20 мг/сутки; контрольное посещение кардиолога один раз в три месяца в поликлинику Кардиохирургического центра ГБУ РО «РОКБ». Прогноз для пациента в контексте его здоровья, жизни благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все эпизоды серьезных кровотечений на фоне приема ПОАК чаще всего связаны со снижением СКФ по сравнению с исходным уровнем. Снижение уровня СКФ у пациентов с обширным кровотечением подчеркивает важность рутинного мониторинга функции почек [11]. Динамика СКФ выглядела следующим образом: 10.05.2018 г. — 77 мл/мин/1,73 м², 25.08.2020 г.: 90 мл/мин/1,73 м². Таким образом, функция почек по сравнению с анализом двухлетней давности даже улучшилась. Первый результат сниженной СКФ мог быть связан с использованием рентгеноконтрастных методов в 2018 г. — СКТ ангиопульмонографии и коронарографии. В дальнейшем функция почек восстановилась. Таким образом, кровотечение

не было вызвано замедлением выведения ривароксана на фоне сниженной функции почек и повышением его концентрации в крови.

У пациентов моложе 65 лет наблюдается меньшее количество желудочно-кишечных кровотечений при лечении новыми антикоагулянтами, однако риск этого нежелательного явления увеличивается в возрасте старше 65 лет и особенно опасен для лиц старше 75 лет [12]. У пожилых людей наблюдается повышение риска желудочно-кишечного кровотечения, когда варфарин или новые пероральные антикоагулянты назначаются одновременно с антиагрегантами [13].

С точки зрения непосредственной причины кровотечения следует сказать следующее. Варикоцеле — патологическое расширение и извилистость компонентов венозного сплетения, дренирующего яички [14]. Встречается у 15–20% взрослых мужчин и у до 40% мальчиков, не достигших половой зрелости. [15, 16]. Данная патология чаще наблюдается на левой половине мошонки и может быть причиной снижения тестикулярной (половой) функции [17]. Существует несколько теорий этиологии этой дисфункции [18]. У молодых пациентов главной причиной варикоцеле являются анатомические особенности венозного сплетения. В том числе угол входа тестикулярной вены в левую почечную вену, который определяет функциональную недостаточность венозных клапанов на стыке тестикулярной и почечной вен [19]. В венах мошонки кровь движется снизу вверх, против силы тяжести. Обратному току препятствуют клапаны. Если их работа нарушается, то повышается давление в венах, они расширяются, кровь начинает совершать «маятниковые» движения. Обычно варикоцеле развивается слева из-за анатомических особенностей расположения вен [20, 21]. В пожилом возрасте механизм формирования варикоцеле другой. Расширение вен семенного канатика — патологический процесс, возникающий в резуль-

тате венозного застоя в мочеполовом сплетении. Вследствие этого появляется ретроградный ток крови к яичку, к лозовидному сплетению по вене-анастомозу (наружной семенной вене) с последующим морфологическим изменением этой вены, связанных с ней вен лозовидного сплетения и вен мошонки. В первую очередь при этом страдает наружная семенная вена. Доказано наличие артериального анастомотического узла, образованного яичковой артерией, артерией семявыносящего протока и артерией мышцы, поднимающей яичко. При всех гемодинамических типах варикоцеле отмечают увеличение венозного оттока по вене семявыносящего протока от яичка в предстательную железу [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случай представляет интерес редко встречающейся причиной кровотечения, которую удалось установить на фоне приема прямого перорального антикоагулянта.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 25.06.2021 г.).

INFORMED CONSENT

The patient provided a free written informed consent for the clinical case description and photograph publication in a medical journal, including its electronic version (signed on 25.06.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirchhof P., Haas S., Amarengo P., Hess S., Lambelet M., van Eickels M., Turpie A.G.G., Camm A.J.; XANTUS Investigators*. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban. *J. Am. Heart. Assoc.* 2020; 9(5): e009530. DOI: 10.1161/JAHA.118.009530
- Eerenberg E.S., Middeldorp S., Levi M., Lensing A.W., Büller H.R. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *Journal of thrombosis and haemostats.* 2015; 13: 1590–1596. DOI: 10.1111/jth.13051
- Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D., Camm A.J., Weitz J.I., Lewis B.S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E.M. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383: 955–962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Sakuma I., Uchiyama S., Atarashi H., Inoue H., Kitazono T., Yamashita T., Shimizu W., Ikeda T., Kamouchi M., Kaikita K., Fukuda K., Origasa H., Shimokawa H. Clinical risk factors of stroke and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation under rivaroxaban: the EXPAND Study sub-analysis. *Heart Vessels.* 2019; 34: 1839–1851. DOI: 10.1007/s00380-019-01425-x

5. Peacock W.F., Tamayo S., Sicignano N., Hopf K.P., Yuan Z., Patel M. Comparison of the Incidence of Major Bleeding With Rivaroxaban Use Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2017; 119(5): 753–759. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.11.023
6. Søgaard M., Nielsen P.B., Skjøth F., Kjaeldgaard J.N., Larsen T.B. Risk of recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism treated with rivaroxaban: A nationwide cohort study. *Cancer Med.* 2019; 8(3): 1044–1053. DOI: 10.1002/cam4.1997
7. Khan F., Huang H., Datta Y.H. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016; 42(4): 573–578. DOI: 10.1007/s11239-016-1410-z
8. Ellis M.H., Neuman T., Bitterman H., Dotan S.G., Hammerman A., Battat E., Eikelboom J.W., Ginsberg J.S., Hirsh J. Bleeding in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran, rivaroxaban or warfarin: A retrospective population-based cohort study. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 33: 55–59. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.05.023
9. de Vries T.I., Eikelboom J.W., Bosch J., Westerink J., Dorresteijn J.A.N., Alings M., Dyal L., Berkowitz S.D., van der Graaf Y., Fox K.A.A., Visseren F.L.J. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur. Heart. J.* 2019; 40(46): 3771a–3778a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz404
10. Dawwas G.K., Brown J., Dietrich E., Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet. Haematol.* 2019; 6(1): e20–e28. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30191-1
11. Das U.N. A Novel Embolization Technique to Stem Hemorrhage Complications and Cancer. *Balkan. Med. J.* 2020; 37(4): 182–183. DOI: 10.4274/balkan-medj.galenos.2020.2020.3.109
12. Khorsand N., Majeed A., Sarode R., Beyer-Westendorf J., Schulman S., Meijer K. Subcommittee on Control of Anticoagulation. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14(1): 211–214. DOI: 10.1111/jth.13148
13. Lee V.W., Tsai R.B., Chow I.H., Yan B.P., Kaya M.G., Park J.W., Lam Y.Y. Cost-effectiveness analysis of left atrial appendage occlusion compared with pharmacological strategies for stroke prevention in atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016; 16(1): 167. DOI: 10.1186/s12872-016-0351-y
14. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883–891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
15. Cannon C.P., Gropper S., Bhatt D.L., Ellis S.G., Kimura T., Lip G.Y., Steg P.G., Ten Berg J.M., Manassie J., Kreuzer J., Blatchford J., Massaro J.M., Brueckmann M., Ferreiros Ripoll E., Oldgren J., Hohnloser S.H.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etxilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. *Clin. Cardiol.* 2016; 39(10): 555–564. DOI: 10.1002/clc.22572
16. Wang H., Zhu B., Yu L., Li Q., Li S., Wang P., Jing T., Men T. Lycopene Attenuates Hypoxia-Induced Testicular Injury by Inhibiting PROK2 Expression and Activating PI3K/AKT/mTOR Pathway in a Varicocele Adult Rat. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2021; 2021: 3471356. DOI: 10.1155/2021/3471356
17. Sack B.S., Schäfer M., Kurtz M.P. The Dilemma of Adolescent Varicoceles: Do They Really Have to Be Repaired? *Curr. Urol. Rep.* 2017; 18(5): 38. DOI: 10.1007/s11934-017-0686-7
18. Minaev S.V., Bolotov Yu.N. Diagnosis and treatment children with acute scrotal pain. Twenty years single centre experience. *Medical News of North Caucasus.* 2015; 10(2): 117–120. DOI:10.14300/mnnc.2015.10026
19. Xu C., Xia W., Sun Y., Chen H., Song T. Positive effects of the inclusion of open-mouth pressure for elimination of blood in microscopic subinguinal varicocelectomy. *Int. Urol. Nephrol.* 2019; 51(11): 1933–1939. DOI: 10.1007/s11255-019-02228-9
20. Капто А.А., Жуков О.Б. Варикозная болезнь малого таза у мужчин (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия.* 2016; 2(17): 10–19. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-10-19
21. Shamsiev A.M., Kodirov N.D., Baybekov I.M., Shamsiev J.A., Tereshchenko O.A. Morphologic evolution of the dilated spermatic veins in children with varicocele. *Medical News of North Caucasus.* 2018; 13(3): 517–519. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13094
22. Broe M.P., Ryan J.P.C., Ryan E.J., Murphy D.J., Mulvin D.W., Cantwell C., Brophy D.P. Spermatic vein embolization as a treatment for symptomatic varicocele. *Can. Urol. Assoc. J.* 2021; 15(11): E569–E573. DOI: 10.5489/cuaj.7077
23. Niu Y., Wang D., Chen Y., Pokhrel G., Xu H., Wang T., Wang S., Liu J. Comparison of clinical outcome of bilateral and unilateral varicocelectomy in infertile males with left clinical and right subclinical varicocele: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Andrologia.* 2018; 50(9): e13078. DOI: 10.1111/and.13078

REFERENCES

- Kirchhof P., Haas S., Amarenco P., Hess S., Lambellet M., van Eickels M., Turpie A.G.G., Camm A.J.; XANTUS Investigators*. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban. *J. Am. Heart. Assoc.* 2020; 9(5): e009530. DOI: 10.1161/JAHA.118.009530
- Eerenberg E.S., Middeldorp S., Levi M., Lensing A.W., Büller H.R. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *Journal of thrombosis and haemostats.* 2015; 13: 1590–1596. DOI: 10.1111/jth.13051
- Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D., Camm A.J., Weitz J.I., Lewis B.S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E.M. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383: 955–962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Sakuma I., Uchiyama S., Atarashi H., Inoue H., Kitazono T., Yamashita T., Shimizu W., Ikeda T., Kamouchi M., Kaikita K., Fukuda K., Origasa H., Shimokawa H. Clinical risk factors of stroke and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation under rivaroxaban: the EXPAND Study sub-analysis. *Heart Vessels.* 2019; 34: 1839–1851. DOI: 10.1007/s00380-019-01425-x
- Peacock W.F., Tamayo S., Sicignano N., Hopf K.P., Yuan Z., Patel M. Comparison of the Incidence of Major Bleeding With Rivaroxaban Use Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2017; 119(5): 753–759. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.11.023
- Søgaard M., Nielsen P.B., Skjøth F., Kjaeldgaard J.N., Larsen T.B. Risk of recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism treated with rivaroxaban: A nationwide cohort study. *Cancer Med.* 2019; 8(3): 1044–1053. DOI: 10.1002/cam4.1997
- Khan F., Huang H., Datta Y.H. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016; 42(4): 573–578. DOI: 10.1007/s11239-016-1410-z
- Ellis M.H., Neuman T., Bitterman H., Dotan S.G., Hammerman A., Battat E., Eikelboom J.W., Ginsberg J.S., Hirsh J. Bleeding in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran, rivaroxaban or warfarin: A retrospective population-based cohort study. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 33: 55-59. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.05.023
- de Vries T.I., Eikelboom J.W., Bosch J., Westerink J., Dorresteyn J.A.N., Alings M., Dyal L., Berkowitz S.D., van der Graaf Y., Fox K.A.A., Visseren F.L.J. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur. Heart. J.* 2019; 40(46): 3771a–3778a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz404
- Dawwas G.K., Brown J., Dietrich E., Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet. Haematol.* 2019; 6(1): e20–e28. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30191-1
- Das U.N. A Novel Embolization Technique to Stem Hemorrhage Complications and Cancer. *Balkan. Med. J.* 2020; 37(4): 182–183. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.3.109
- Khorsand N., Majeed A., Sarode R., Beyer-Westendorf J., Schulman S., Meijer K. Subcommittee on Control of Anticoagulation. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14(1): 211–214. DOI: 10.1111/jth.13148
- Lee V.W., Tsai R.B., Chow I.H., Yan B.P., Kaya M.G., Park J.W., Lam Y.Y. Cost-effectiveness analysis of left atrial appendage occlusion compared with pharmacological strategies for stroke prevention in atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016; 16(1): 167. DOI: 10.1186/s12872-016-0351-y
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883–891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Cannon C.P., Gropper S., Bhatt D.L., Ellis S.G., Kimura T., Lip G.Y., Steg P.G., Ten Berg J.M., Manassie J., Kreuzer J., Blatchford J., Massaro J.M., Brueckmann M., Ferreiros Ripoll E., Oldgren J., Hohnloser S.H.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etexilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. *Clin. Cardiol.* 2016; 39(10): 555–564. DOI: 10.1002/clc.22572
- Wang H., Zhu B., Yu L., Li Q., Li S., Wang P., Jing T., Men T. Lycopene Attenuates Hypoxia-Induced Testicular Injury by Inhibiting PROK2 Expression and Activating PI3K/AKT/mTOR Pathway in a Varicocele Adult Rat. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2021; 2021: 3471356. DOI: 10.1155/2021/3471356
- Sack B.S., Schäfer M., Kurtz M.P. The Dilemma of Adolescent Varicoceles: Do They Really Have to Be Repaired? *Curr. Urol. Rep.* 2017; 18(5): 38. DOI: 10.1007/s11934-017-0686-7
- Minaev S.V., Bolotov Yu.N. Diagnosis and treatment children with acute scrotal pain. Twenty years single centre

- experience. *Medical News of North Caucasus*. 2015; 10(2): 117–120. DOI:10.14300/mnnc.2015.10026
19. Xu C., Xia W., Sun Y., Chen H., Song T. Positive effects of the inclusion of open-mouth pressure for elimination of blood in microscopic subinguinal varicocelectomy. *Int. Urol. Nephrol.* 2019; 51(11): 1933–1939. DOI: 10.1007/s11255-019-02228-9
20. Kapto A.A., Zhukov O.B. Varicose veins of the small pelvis in men (literature review). *Andrology and genital surgery*. 2016; 2(17): 10–19 (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-2-10-19
21. Shamsiev A.M., Kodirov N.D., Baybekov I.M., Shamsiev J.A., Tereshchenko O.A. Morphologic evolution of the dilated spermatic veins in children with varicocele. *Medical News of North Caucasus*. 2018; 13(3): 517–519. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13094
22. Broe M.P., Ryan J.P.C., Ryan E.J., Murphy D.J., Mulvin D.W., Cantwell C., Brophy D.P. Spermatic vein embolization as a treatment for symptomatic varicocele. *Can. Urol. Assoc. J.* 2021; 15(11): E569–E573. DOI: 10.5489/cuaj.7077
23. Niu Y., Wang D., Chen Y., Pokhrel G., Xu H., Wang T., Wang S., Liu J. Comparison of clinical outcome of bilateral and unilateral varicocelectomy in infertile males with left clinical and right subclinical varicocele: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Andrologia*. 2018; 50(9): e13078. DOI: 10.1111/and.13078

ВКЛАД АВТОРОВ:

Чепурненко С.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Шавкута Г.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных образцов.

Насытко А.Д.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Chepurnenko S.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Shavkuta G.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Methodology development — methodology development and design.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Resource support of research — provision of laboratory samples.

Nasytko A.D.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Чепурненко Светлана Анатольевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>

Контактная информация: e-mail: ch.svet2013@yandex.ru; тел.: 8 (918) 507-28-93;

пер. Нахичеванский, д. 19, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия.

Шавкута Галина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4441-1832>

Насытко Алина Дмитриевна — лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6341-6749>

Svetlana A. Chepurnenko* — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of General Medical Practice (Family Medicine) with training in geriatrics and physiotherapy, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>

Contact information: e-mail: ch.svet2013@yandex.ru; tel.: 8 (918) 507-28-93;

Nakhichevanskiy per., 19, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Galina V. Shavkuta — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of General Medical Practice (Family Medicine) with training in geriatrics and physiotherapy, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4441-1832>

Alina D. Nasytko — Laboratory Assistant, Chair of General Medical Practice (Family Medicine) with training in geriatrics and physiotherapy, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6341-6749>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author