

Научно-практический
рецензируемый журнал



Учредитель и издатель:

бюджетное учреждение высшего образования
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет».

Издается с мая 2008 г.
Выпускается 4 раза в год.

Адрес учредителя и издателя: 628412,
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра,
г. Сургут, пр. Ленина, 1.

Журнал зарегистрирован в Западно-Сибирском
управлении Федеральной службы по надзору за
соблюдением законодательства в сфере массовых
коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007.

Журнал перерегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС 77-76747 от 06.09.2019.

Главный редактор

Коваленко Л. В. – д. м. н., проф., зав. каф.
патофизиологии и общей патологии

Заместитель главного редактора
Каспарова А. Э. – д. м. н., профессор каф.
патофизиологии и общей патологии

Редакционная коллегия:

Белоцерковцева Л. Д. – д. м. н., проф., зав. каф.
акушерства, гинекологии и перинатологии

Гирш Я. В. – д. м. н., проф. каф. детских болезней

Дарвин В. В. – д. м. н., проф., зав. каф.
хирургических болезней

Карпин В. А. – д. м. н., д. филос. н., проф. каф.
внутренних болезней

Климова Н. В. – д. м. н., проф., зав. каф.
многопрофильной клинической подготовки

Мазайшвили К. В. – д. м. н., проф. каф.
хирургических болезней

Мещеряков В. В. – д. м. н., профессор, зав. каф.
детских болезней

Наумова Л. А. – д. м. н., проф. каф.
патофизиологии и общей патологии

Поборский А. Н. – д. м. н., проф. каф. физиологии

Русак Ю. Э. – д. м. н., проф., каф.
многопрофильной клинической подготовки

Переводчик

Бенская М. О.

Выпускающий редактор

Аширова А. В.

Редактор

Манаева Л. И.

Адрес редакции:

628412, г. Сургут,

ул. Энергетиков, 22.

Тел. 8 (3462) 76-30-50

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

С требованиями для авторов можно ознакомиться
на сайте: <https://surgumed.elpub.ru>

Верстка:

ООО «Печатный мир г. Сургут»

628400, г. Сургут, ул. Маяковского, 14,

Тел.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Отпечатано:

ООО «Печатный мир г. Сургут»

628400, г. Сургут, ул. Маяковского, 14,

Тел.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Дата выхода в свет 20.06.2020. Формат 60 × 84/8.

Усл. печ. л. 6,97. Уч. изд. л. 6,5.

Тираж 1000 экз. Заказ № 403. Цена свободная.

Подписной индекс Объединенного каталога

«Пресса России» – 15133.

Журнал включен в Перечень рецензируемых
научных изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени
кандидата наук, на соискание ученой степени
доктора наук, с 28.12.2018 по следующим
группам специальностей: 14.01.00 – клиническая
медицина; 14.03.00 – медико-биологические науки.

Журнал включен в базу данных РИНЦ
(лицензионный договор с Научной электронной
библиотекой № 572-09/2013).

При перепечатке ссылка
на «Вестник СурГУ. Медицина» обязательна.

© «Вестник СурГУ. Медицина»

© Коллектив авторов

Редакционный совет:

Батрашов В. А. –

д. м. н., профессор кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии, ФБГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Голева О. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, БУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (Омск);

Горбач Н. А. –

д. м. н., профессор кафедры управления в здравоохранении ИПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск);

Гудымович В. Г. –

д. м. н., доцент, зав. кафедрой грудной и сердечно-сосудистой хирургии, ФБГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Дворянский С. А. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Киров);

Дергилев А. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Новосибирск);

Долгих В. Т. –

д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского» Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Минздрава РФ (Москва);

Доровских Г. Н. –

д. м. н., заслуженный врач РФ, профессор кафедры лучевой диагностики ИПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск);

Досагамбетова Р. С. –

д. м. н., профессор, ректор РГП НПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет» (Караганда, Казахстан);

Земляной В. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург);

Казачков Е. Л. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Челябинск);

Карачева Ю. В. –

д. м. н., доцент, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им. проф. В. И. Прохоренкова, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск);

Ковтун О. П. –

член-корр. Российской академии наук по специальности «Педиатрия», д. м. н., профессор кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, ректор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург);

Кондратьева Ю. С. –

д. м. н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Барнаул).

Краснов В. В. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ (Нижний Новгород);

Редакционный совет:

- Линчак Р. М.** – д. м. н., доцент, зам. директора ФГБУ «Национальный медицинский центр профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва);
- Лукушкина Е. Ф.** – д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ (Нижний Новгород);
- Мизерницкий Ю. Л.** – д. м. н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, ФГБОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);
- Надеев А. П.** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Новосибирск);
- Отарбаев Н. К.** – д. м. н., профессор, РПП НПХВ «Республиканский центр санитарной авиации» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (Астана, Казахстан);
- Петровский Ф. И.** – д. м. н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (Ханты-Мансийск);
- Прошина Л. Г.** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой морфологии человека, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» Минздрава РФ (Великий Новгород);
- Сидорчук Л. П.** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, ГВУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (Черновцы, Украина);
- Стойко Ю. М.** – д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей, главный хирург, ФБГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);
- Тараканов И. А.** – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии кардиореспираторной системы, ФГУ «НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН» (Москва);
- Тулеутаев Е. Т.** – д. м. н., профессор, руководитель отдела педиатрии филиала корпоративного фонда «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства (Астана, Казахстан);
- Федонюк Л. Я.** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии, Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского Минздрава Украины (Тернополь, Украина);
- Царькова С. А.** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург).

Peer-reviewed journal.

Founder and publisher:

Surgut State University.

Published since May, 2008.

4 issues per year.

Publisher's address: 628412, Russia, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra, Surgut, Lenina, 1.

The journal is registered in the West-Siberian Federal Service for Supervision of Legislation in Mass Communications and Protection of cultural heritage.

Certificate PI № FS 17-0690 dt. 16.05.2007.

The journal is reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

Certificate PI № FS 77-76747 dt. 06.09.2019.

Chief Editor

Kovalenko L. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology and General Pathology Department

Deputy Chief Editor

Kasparova A. E. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Pathophysiology and General Pathology Department

Editorial Board:

Belotserkovtseva L. D. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department

Girsh Ya. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Children's Diseases Department

Darvin V. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Surgical Diseases Department

Karpin V. A. – Doctor of Sciences (Medicine), Doctor of Sciences (Philosophy), Professor of the Internal Diseases Department

Klimova N. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Multidisciplinary Clinical Education Department

Mazayshvili K. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Surgical Diseases Department

Meshcheryakov V. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Children's Diseases Department

Naumova L. A. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Pathophysiology and General Pathology Department

Poborsky A. N. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Physiology Department

Rusak Yu. E. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Multidisciplinary Clinical Education Department

Translator

Benskaya M. O.

Publishing Editor

Ashirova A. V.

Editor

Manaeva L. I.

Editorial Board Address:

Energetikov St., 22, Surgut, 628412.

Tel.: 8 (3462) 76-30-50

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

For manuscript guidelines please visit

<https://surgumed.elpub.ru>

Layout:

LLC Pechatnymir Surgut

628400, Surgut, Mayakovskogo, 14

Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

E-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Printed by:

LLC Pechatnymir Surgut

628400, Surgut, Mayakovskogo, 14

Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Release date: 20.06.2020. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 6,97.

Publisher sheets: 6,5.

Print run: 1 000 copies, order No. 403.

Joint The Russian Press catalog index: 15133.

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals Published in the RF, which publishes main scientific results of doctor's and candidate's theses since 28.12.2018

on the following subject groups: 14.01.00 – Clinical Medicine; 14.03.00 – Life Science.

The journal is included in the base citation RISC (license agreement with Scientific Electronic Library No. 572-09/2013).

For reprints a reference to Vestnik SurGU. Medicina is obligatory.

© Vestnik SurGU. Medicina

© The authors

Editorial Council:

Batrashov V. A. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Moscow);

Goleva O. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Public Health, Omsk State Medical University, Russian Public Health Ministry (Omsk);

Gorbach N. A. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Healthcare Management, Institute of Postgraduate Education, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk);

Gudymovich V. G. –

Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Moscow);

Dvoryansky S. A. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical University, Russian Public Health Ministry (Kirov);

Dergilev A. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Radiology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk);

Dolgikh V. T. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Leading Researcher, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow);

Dorovskikh G. N. –

Doctor of Sciences (Medicine), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Department of Radiology, Institute of Postgraduate Education, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk);

Dosmagambetova R. S. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Rector, Karaganda State Medical University (Karaganda, Kazakhstan);

Zemlyanoy V. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Surgical Diseases Department, I. I. Mechnikov North West State Medical University, Russian Public Health Ministry (Saint Petersburg);

Kazachkov E. L. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, South Urals State Medical University (Chelyabinsk);

Karacheva Yu. V. –

Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Professor, Head, Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course and Postgraduate Education n. a. Prof. V. I. Prokhorenkov, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk);

Kovtun O. P. –

Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Rector, Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics FPK and PP, Continuous Education School, Urals State Medical University, Russian Public Health Ministry (Yekaterinburg);

Kondratyeva Yu. S. –

Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University (Barnaul);

Krasnov V. V. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Infectious Diseases Department, Privolzhsky Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Nizhny Novgorod);

Editorial board:

- Linchak R. M. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Deputy Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow);*
- Lukushkina E. F. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Nizhny Novgorod);*
- Mizernitsky Yu. L. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Merited Worker of Health Services of the Russian Federation, Department of Chronic Inflammation and Allergic Lung Diseases, Yu.E. Veltischev Pediatrics Research Clinical Institute; N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Moscow);*
- Nadeev A. P. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk);*
- Otarbaev N. K. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Republic Air Ambulance Center, Ministry of Health and Social Development, Republic of Kazakhstan (Astana, Kazakhstan);*
- Petrovsky F. I. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Clinical Immunology Course, Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Khanty-Mansiysk);*
- Proshina L. G. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Human Morphology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod)*
- Sidorchuk L. P. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Family Medicine, Bukovina State Medical University (Chernivtsi, Ukraine);*
- Stoiko Yu. M. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Head, Surgery Department with the Course of Traumatology, Orthopedics and Surgical Endocrinology, Extension Course Institute for Medical Practitioners, Surgeon-in-Chief, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow);*
- Tarakanov I. A. –** *Doctor of Sciences (Biology), Professor, Leading Researcher, General Cardiorespiratory System Pathology Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow);*
- Tuleutaev E. V. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics, University Medical Center Corporate Foundation Office, National Research Center for Maternity and Childhood (Astana, Kazakhstan);*
- Fedonyuk L. Ya. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Biology Institute for Biology and Medicine, I. Ya. Gorbachevsky State Medical University, Ukrainian Public Health Ministry (Ternopol, Ukraine);*
- Tsarkova S. A. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics FPK and PP, Urals State Medical Academy, Russian Public Health Ministry (Yekaterinburg).*

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 7

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Обзор литературы

Ю. А. Петров, А. Е. Шаталов, А. Д. Купина
НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ
И БЕРЕМЕННОСТЬ 8

Оригинальные исследования

*Е. Б. Павлинова, Е. И. Курмашева,
И. А. Киршина, Н. Ю. Власенко, А. Г. Мингаирова,
О. А. Савченко, А. А. Губич*
ОТДАЛЕННЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ,
ВОЗНИКШИХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ,
У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ 13

И. И. Кукарская, В. В. Хасанова, Е. Ю. Кукарская
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГИГРОСКОПИЧЕСКОГО
РАСШИРИТЕЛЯ DILAPAN-S ПРИ ПОДГОТОВКЕ
ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ 20

*Л. И. Касаткина, Д. А. Лежнев,
А. Б. Абдураимов, Т. Г. Калецкая*
«СИНДРОМ РЕМНЯ БЕЗОПАСНОСТИ» В ЛУЧЕВОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ТРАВМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 26

О. А. Байтрак, В. В. Мещеряков, Т. М. Сомова
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ
ПРИШЛОГО И КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ
СРЕДНЕГО ПРИОБЬЯ 33

*В. Ф. Долгушина, М. В. Асташкина,
Ю. А. Семенов, И. В. Курносенко*
ЦЕРВИКОВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН
СО СПОНТАННЫМИ СВЕРХРАННИМИ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ 41

Клинический случай

Я. В. Гирш, Е. А. Курикова
ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ
НАДПОЧЕЧНИКОВ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ 46

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзор литературы

*А. Н. Чернов, О. С. Глотов, М. Ю. Донников,
Л. В. Коваленко, Л. Д. Белоцерковцева, А. С. Глотов*
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА:
ПРИНЦИПЫ, МЕТОДЫ, ПРИМЕНЕНИЕ
И ПЕРСПЕКТИВЫ 54

А. Б. Приймак, О. В. Корпачева, А. Н. Золотов
НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА
УШИБА СЕРДЦА 66

В. В. Чугунов, А. Н. Молчанов, Л. А. Наумова
ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ
ДЕГЕНЕРАТИВНОГО АОРТАЛЬНОГО ПОРОКА 73

CONTENTS

EDITORIAL 7

CLINICAL MEDICINE

Reviews

Yu. A. Petrov, A. E. Shatalov, A. D. Kupina
NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA
AND PREGNANCY 8

Original Research

*E. B. Pavlinova, E. I. Kurmasheva,
I. A. Kirshina, N. Yu. Vlasenko, A. G. Mingairova,
O. A. Savchenko, A. A. Gubich*
LONG-TERM RESPIRATORY EFFECTS
OF RESPIRATORY DISEASES THAT OCCURRED
DURING NEONATAL PERIOD IN PREMATURE
INFANTS 13

I. I. Kukarskaya, V. V. Khasanova, E. Yu. Kukarskaya
EXPERIENCE IN APPLICATION
OF DILAPAN-S HYGROSCOPIC DILATOR
IN PREPARATION OF CERVIX FOR DELIVERY 20

*L. I. Kasatkina, D. A. Lezhnev,
A. B. Abduraimov, T. G. Kaletskaya*
SEAT BELT SYNDROME IN RADIO DIAGNOSIS
OF BREAST INJURIES 26

O. A. Baitrak, V. V. Meshcheryakov, T. M. Somova
COMPARATIVE ANALYSIS OF INDICATORS
OF BLOOD PRESSURE IN CHILDREN
AND ADOLESCENTS OF FOREIGN AND INDIGENOUS
POPULATION IN THE MIDDLE PRIOBYE 33

*V. F. Dolgushina, M. V. Astashkina,
Yu. A. Semenov, I. V. Kurnosenko*
CERVICOVAGINAL INFECTIONS IN WOMEN
WITH SPONTANEOUS EXTREMELY
PREMATURE BIRTH 41

Clinical Case

Ya. V. Girsh, E. A. Kurikova
CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA:
CASE STUDY 46

LIFE SCIENCES

Reviews

*A. N. Chernov, O. S. Glotov, M. Yu. Donnikov,
L. V. Kovalenko, L. D. Belotserkovtseva, A. S. Glotov*
PRENATAL GENETIC TESTING:
PRINCIPLES, METHODS, APPLICATION
AND PROSPECTS 54

A. B. Priymak, O. V. Korpacheva, A. N. Zolotov
UNRESOLVED ISSUES OF PATHOGENESIS
OF MYOCARDIAL CONTUSION 66

V. V. Chugunov, A. N. Molchanov, L. A. Naumova
RISK FACTORS AND PATHOGENESIS
OF DEGENERATIVE AORTIC DISEASES 73

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные исследования

*А. Ю. Биек, А. Р. Саитов, А. Р. Бессонова,
И. Ю. Добрынина, Р. А. Сулейменова, О. Л. Арымкина*
КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ
СИНДРОМЕ У ЖИТЕЛЕЙ РЕГИОНА,
ПРИРАВНЕННОГО К КРАЙНЕМУ СЕВЕРУ80

В. Т. Долгих, В. Е. Карасев, А. В. Ершов
ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИЙ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА
В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН,
ПЕРЕНЕСШИХ МАСТЭКТОМИЮ87

Клинический случай

Л. П. Смертина, А. Э. Каспарова
РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ГАЙЕ – ВЕРНИКЕ У БЕРЕМЕННОЙ:
ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ92

Экспериментальное исследование

*М. Ю. Русак, А. Е. Гуляев,
Ю. Э. Русак, Е. Н. Ефанова*
ВЛИЯНИЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ СУБСТАНЦИЙ
НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КУЛЬТУРЫ
КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ98

CONTENTS

Original Research

*A. Yu. Biek, A. R. Saitov, A. R. Bessonova,
I. Yu. Dobrynina, R. A. Suleimenova, O. L. Aryamkina*
COMORBIDITY IN METABOLIC SYNDROME
IN RESIDENTS OF REGION
EQUATED TO THE FAR NORTH.....80

V. T. Dolgikh, V. E. Karasev, A. V. Ershov
FUNCTIONAL RECOVERY OF SHOULDER JOINT
IN WOMEN AFTER MASTECTOMY
IN LONG-TERM REHABILITATION87

Clinical Case

L. P. Smertina, A. E. Kasparova
RARE CLINICAL CASE OF WERNICKE
ENCEPHALOPATHY IN PREGNANT:
DIAGNOSIS AND MANAGEMENT92

Experimental Research

*M. Yu. Rusak, A. E. Gulyaev,
Yu. E. Rusak, E. N. Efanova*
INFLUENCE OF OXYGEN-CONTAINING
SUBSTANCES ON VIABILITY OF CELL
CULTURE IN EXPERIMENT98

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ, ЧИТАТЕЛИ И АВТОРЫ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА»!

В очередной раз приветствую вас и представляю 44-й выпуск нашего журнала. Всемирная организация здравоохранения объявила эпидемию новой коронавирусной инфекции глобальной чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения в мире. Медицинское образование в условиях сложной эпидемиологической обстановки претерпевает ряд концептуальных изменений и требует скоординированного реагирования на ситуацию совместно с международным профессиональным сообществом. В этих условиях медицинские работники и студенты-медики находятся на передовых позициях в борьбе за здоровье и жизнь людей. Сегодня, как никогда, актуален посыл, что хороший врач учится постоянно и передает свои знания для сохранения жизни других. Роль медицинского журнала в выполнении данной миссии неопределима.

В разделе «Клиническая медицина» этого выпуска представлен актуальный обзор научной литературы об особенностях течения беременности при коронавирусной инфекции (Ростов-на-Дону). Не менее важный вопрос о долгосрочных респираторных последствиях заболеваний органов дыхания у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию в неонатальном периоде, рассмотрен учеными из Омска. В двух публикациях акушеров-гинекологов из Тюмени и Челябинска описаны результаты использования современных технологий в подготовке шейки матки к родам и представлено исследование причинно-следственной связи вагинальных и цервикальных инфекций с развитием сверхранних преждевременных родов. Обе статьи поднимают важные вопросы улучшения исходов беременности и родов как для женщины, так и для ребенка. Коллеги из Москвы поделились положительным опытом применения новой технологии – двуэнергетической спектральной контрастной маммографии – для выявления лучевых проявлений последствий отдаленных травм молочной железы. Интересный материал посвящен исследованию артериального давления у детей и подростков ханты для разработки дифференцированных норм с учетом характерных для них показателей роста и индекса массы тела (Сургут).

Клинический случай из практики описан сургутскими врачами: статья посвящена врожденной дисфункции коры надпочечников у ребенка и несоответствию клинических и диагностических маркеров.

В разделе «Медико-биологические науки» опубликованы обзоры научной литературы о пренатальной генетической диагностике и перспективах ее применения (Санкт-Петербург, Сургут), а также о механизмах формирования патологии при ушибе сердца (Омск).

Л. В. Коваленко,
главный редактор журнала «Вестник СурГУ. Медицина»,
доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой патофизиологии и общей патологии,
директор Медицинского института,
БУВО «Сургутский государственный университет»



Учеными – сердечно-сосудистыми хирургами из Сургута представлен анализ исследований патогенетических механизмов формирования дегенеративного аортального стеноза и описаны возможности медикаментозной терапии для снижения частоты случаев протезирования аортального клапана.

Оригинальные исследования посвящены анализу частоты и структуры коморбидных заболеваний во взаимосвязи с дислипидемией у жителей нашего региона (Сургут) и методам восстановления функции плечевого сустава после перенесенной мастэктомии (Москва, Омск). Сложность диагностики и лечения энцефалопатии Гайе – Вернике у беременной описана коллегами из Сургута. Завершает этот выпуск экспериментальное научное исследование в условиях *in vitro* о влиянии кислородсодержащих субстанций на жизнеспособность культуры клеток (Нур-Султан, Республика Казахстан; Сургут).

В заключение выражаю благодарность всем авторам статей этого выпуска журнала и приглашаю к сотрудничеству научных работников и практикующих врачей.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Ю. А. Петров, А. Е. Шаталов, А. Д. Купина

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Цель – выполнить обзор современных данных, посвященных особенностям течения новой коронавирусной инфекции у беременных женщин. **Материал и методы.** Изучены публикации зарубежных и отечественных авторов из различных источников научной литературы, включая платформы Scopus, PubMed, КиберЛенинка и др. **Результаты.** SARS-CoV-2 является новым вирусом, поэтому коллективный иммунитет в популяции людей еще не выработан. Беременные женщины менее толерантны к респираторным патогенам, следовательно, можно предположить, что они более восприимчивы и к COVID-19. Внутриутробный вертикальный путь передачи новой коронавирусной инфекции не доказан, однако существует вероятность влияния на плод в течение периода гестации при наличии данной инфекции у матери. Среди наиболее часто встречающихся осложнений новой коронавирусной инфекции выделяют: острый респираторный дистресс-синдром, диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию, почечную недостаточность, вторичную бактериальную пневмонию и сепсис.

Ключевые слова: беременность, женщины, инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, пневмония.

Шифр специальности: 14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Петров Юрий Алексеевич, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Исследование новой коронавирусной инфекции 2019 года при беременности актуально и имеет особую ценность, поскольку показатель заболеваемости COVID-19 во всем мире быстро увеличивается, а информация о ее влиянии на течение периода гестации остается ограниченной.

Цель – выполнить обзор современных данных об особенностях течения новой коронавирусной инфекции у беременных женщин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ источников научной литературы, посвященных современным представлениям о но-

вой коронавирусной инфекции и ее влиянии на беременность, а также способам ведения беременности при данном заболевании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Коронавирусы – это одноцепочечные несегментированные РНК-содержащие вирусы, вызывающие заболевания от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелой вирусной пневмонии, которая может привести к летальному исходу. Название «коронавирус» (от corona, лат.) связано с внешним видом коронавирусных вирионов: вирусные частицы при рассмотрении методом электронной микроскопии

NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA AND PREGNANCY

Yu. A. Petrov, A. E. Shatalov, A. D. Kupina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The study aims to review present knowledge on coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women. **Material and methods.** We studied the publications of foreign and domestic authors from various sources of scientific literature, including Scopus, PubMed, Cyberleninka, etc. **Results.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the new virus and community immunity in the human population has not been developed yet. Pregnant women are more susceptible to respiratory pathogens; therefore, it may be assumed that they are more vulnerable to COVID-19. The vertical transmission of the novel coronavirus disease has no evidence. However, there is a probability of affecting the fetus throughout gestation in the presence of the infection in a mother. Among cases of the new coronavirus infection, the most common complications are acute respiratory distress syndrome, disseminated intravascular coagulopathy, renal failure, secondary bacterial pneumonia, and sepsis.

Keywords: pregnancy, women, infection, COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia.

Code: 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Yuriy A. Petrov, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

имеют коронообразную бахрому, обычно называемую шипами. Международный комитет по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) присвоил новому коронавирусу название «коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2» (SARS-CoV-2), а Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. объявила о присвоении заболеванию данным вирусом названия «коронавирусная инфекция COVID-19» [1]. COVID-19 – это не первая вспышка тяжелого респираторного заболевания, вызванного коронавирусом. За последние два десятилетия коронавирусы уже становились причиной эпидемических заболеваний, в том числе тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) и ближневосточного респираторного синдрома (БВРС) [2]. 11 марта 2020 г. было объявлено о начале пандемии COVID-19 и глобальной чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения в связи с продолжающимся во многих странах мира ростом заболеваемости. Исследование нового коронавируса все еще находится на начальной стадии и требует скоординированного международного реагирования [3].

Средний возраст госпитализированных пациентов составляет 35–55 лет, при этом у трети пациентов наблюдались сопутствующие заболевания. Информация о детях, инфицированных SARS-CoV-2, сообщается крайне редко. Среди госпитализированных чаще встречаются мужчины. У некоторых госпитализированных пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [4]. Клинические проявления COVID-19 аналогичны таковым при ОРВИ. У пациентов с данным заболеванием достаточно частым осложнением является развитие тяжелой пневмонии, в половине случаев прогрессирующей до ОРДС. Симптомы заболевания COVID-19 появляются в среднем через 5,2 дня после инкубационного периода. Период от начала симптомов COVID-19 до летального исхода колеблется от 6 суток до 41 дня в зависимости от возраста пациента и состояния его иммунной системы. Данный период короче среди пациентов пожилого возраста (60 лет и старше) по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста [5]. Наиболее распространенными симптомами при начале заболевания COVID-19 являются лихорадка, кашель и усталость, в то время как другие симптомы встречаются реже и включают: выделение мокроты, головную боль, кровохарканье, диарею, одышку и лимфопению. Данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки расцениваются как пневмония, однако дополнительно выявляются такие аномальные признаки, как ОРДС, острая сердечная недостаточность, которые могут стать причиной летального исхода. Лабораторные показатели, указывающие на инфекцию COVID-19, включают лимфопению; пролонгированное протромбиновое время (РТ); повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), D-димеров; нейтрофилез; эозинофилию; высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) и тропонинов (включая тропонин высокой чувствительности). Эозинофилия, выявляемая у пациентов с инфекцией COVID-19, имеет низкую чувствительность и специфичность и приравнивается к малым положительным и отрицательным отношениям. Повышение уровня тропонина указывает на инфильтрацию сердечной ткани, а в присутствии в большинстве случаев респираторно-компрометирующих симптомов сердечная боль в груди также явля-

ется возможной. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) остается золотым стандартом диагностики COVID-19 (специфичность составляет почти 100 %) [6–8].

Стремительная передача коронавирусной инфекции от человека к человеку привела к необходимости изоляции пациентов. Терапевтические средства госпитализированным пациентам назначались в зависимости от симптоматики. В настоящее время не существует специфических противовирусных препаратов или вакцин для потенциальной терапии заболевших. Единственным доступным вариантом является использование противовирусных препаратов широкого спектра действия, таких как аналоги нуклеозидов, а также ингибиторы ВИЧ-протеаз, которые могут ослаблять вирусную нагрузку до тех пор, пока не появится специфический и эффективный метод лечения. Достаточно эффективным оказалось комбинированное применение курса следующих препаратов: озельтамивира, лопинавира, ритонавира, а также внутривенное введение ганцикловира [9]. Имеются данные, доказывающие высокую эффективность в борьбе с инфекцией противовирусного препарата широкого спектра действия ремдесивир, а также препарата хлорохин, эффективность которого подтверждена исследованиями *in vitro* и несколькими клиническими испытаниями [10]. Таким образом, данные терапевтические агенты возможно рассматривать в качестве потенциальных препаратов для лечения инфекции COVID-19. До появления эффективных терапевтических средств целесообразно проанализировать более широкий спектр противовирусных препаратов, включая лопинавир/ритонавир, ингибиторы нейраминидазы, пептид (ЕК1), ингибиторы синтеза РНК, которые обеспечивают лекарственные варианты лечения инфекции [11]. Очевидна острая необходимость дополнительных исследований для выявления новых химиотерапевтических препаратов для лечения. Также требуется создание животной модели для воспроизведения тяжелого заболевания, наблюдаемого в настоящее время у человека, в целях разработки пре- и постэкспозиционной профилактики против COVID-19 [12].

Данные о COVID-19 при беременности немногочисленны. Однако среди встречающихся случаев заболевания наиболее частые осложнения у пациентов включали ОРДС, диссеминированную внутрисудистую коагулопатию, почечную недостаточность, вторичную бактериальную пневмонию и сепсис [13]. Необходимость проведения механической вентиляции легких возникла у беременных в 3 раза чаще по сравнению с небеременными женщинами [14]. Принципы ведения коронавирусной болезни во время беременности включают раннюю изоляцию, строгие процедуры инфекционного контроля, кислородотерапию, предотвращение перегрузки жидкостью, учет эмпирических антибиотиков, лабораторное тестирование на вирус и коинфекцию, мониторинг активности плода и матки, раннюю механическую вентиляцию для предотвращения прогрессирующей дыхательной недостаточности, индивидуальное планирование родов и командный подход с мультиспециализированными консультациями [15–16].

Беременность – это уникальное иммунологическое состояние. Иммунная система женщины сталкивается с большими перестройками, установлением и поддержанием толерантности к аллогенному плоду при сохранении способности к защите от микробных

агентов. Успешная беременность зависит от тонко настроенной иммунной адаптации как на системном, так и на локальном уровнях. Вместо того чтобы сохранять иммуносупрессию, материнская иммунная система активно адаптируется и меняется с ростом и развитием плода на разных гестационных сроках. Материнская иммунная система хорошо подготовлена к защите от вторжения чужеродных патогенов. Врожденные иммунные клетки, такие как НК-клетки и моноциты, более выражено реагируют на вирусные агенты, в то время как некоторые адаптивные иммунные реакции снижаются во время беременности (например, снижается количество Т-клеток). Кроме того, во время беременности верхние дыхательные пути, как правило, незначительно гипертрофируются из-за высокого уровня эстрогенов и прогестерона, а ограниченное расширение легких делает беременную женщину восприимчивой к респираторным инфекциям [17–19].

В литературе представлено достаточно данных о влиянии системных вирусных инфекций матери на течение и исход беременности. Доказано, что атипичная пневмония во время беременности может приводить к самопроизвольному аборт, преждевременным родам и задержке роста плода [20]. Доказательства вертикальной передачи инфекции TORC от матери к ребенку отсутствуют, однако осложнения беременности могут быть вызваны прямым воздействием вируса на женщину. В последних публикациях о COVID-19 отмечается, что в тяжелых случаях инфекция связана с увеличением уровня цитокинов, таких как интерлейкины 2, 7, 10, а также с повышенным синтезом гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора, интерферон- γ -индуцируемого белка, моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1, макрофагального воспалительного белка 1-альфа и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [21]. У беременных женщин, особенно в первом и третьем триместрах, увеличение активности цитокинов, индуцированных SARS-CoV-2, может приводить к более тяжелому воспалительному процессу. Кроме того, возникновение воспаления у матери в результате вирусной инфекции во время беременности может повлиять на некоторые аспекты развития головного мозга плода и привести к широкому спектру нейрональных дисфункций и поведенческих нарушений, которые распознаются позднее, в постнатальном периоде [22–24].

Несмотря на то, что текущие исследования не обнаруживают COVID-19 у плода, необходимо уделять больше внимания возможным для него рискам развития этого заболевания. Аномальное повышение уровня ФНО- α в периферической крови матери может быть токсичным для раннего развития эмбриона, индуцировать преждевременные роды и опосредованно вызвать гибель плода, поэтому своевременное вмешательство с индивидуальным подходом должно проводиться в зависимости от тяжести заболевания и характера течения беременности. В частности,

больше внимания следует уделять беременным женщинам с COVID-19 в первом и втором триместрах. Несмотря на отсутствие надежных доказательств вертикальной передачи COVID-19 от матери к ребенку, есть вероятность, что, даже если вирус не достигает плода, системное воспаление, возникшее в ответ на вирусную инфекцию, может повлиять на процессы его развития [25].

Раннее обнаружение COVID-19 может способствовать улучшению исходов беременности и уменьшению потенциальных акушерских осложнений, таких как самопроизвольное прерывание беременности, задержка роста и развития плода, преждевременные роды. Противовирусная терапия при COVID-19 (лопиनावир и ритонавир) должна определяться путем взвешивания рисков и преимуществ. Лечение может быть начато, когда потенциальные выгоды перевешивают потенциальные риски для плода. Беременные женщины с COVID-19, получившие противовирусную лекарственную терапию и облучение при КТ-исследовании, должны наблюдаться в течение всей беременности и в послеродовом периоде [26–28].

В литературе недостаточно информации относительно обследования новорожденных, чтобы утверждать, что в постнатальном периоде случаев передачи инфекции от матери к плоду не выявлено. Результаты тестирования образцов околоплодных вод, пуповинной крови и неонатального мазка из горла на SARS-CoV-2 у детей, матерям которых поставлен диагноз, были отрицательными [29–30].

Неизвестно также, может ли SARS-CoV-2 передаваться через грудное молоко. До получения дополнительных данных следует поощрять матерей, которые намереваются кормить грудью. Грудное вскармливание может быть введено после того, как мать перестает считаться инфицированной [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременные женщины менее толерантны к респираторным патогенам, вероятно, поэтому они могут быть более восприимчивы к инфекции COVID-19. Кроме того, из-за характерной иммунологической перестройки во время беременности и потенциальных рисков от цитокиновой атаки при инфекции COVID-19 беременные женщины могут столкнуться с тяжелым течением болезни и даже летальным исходом. Хотя существующие данные не подтверждают внутриутробную вертикальную передачу, материнская инфекция и воспаление, возникшее в ответ на COVID-19, могут повлиять на внутриутробное и постнатальное развитие ребенка, поэтому в условиях продолжающейся пандемии необходимо прилагать больше усилий для защиты матери и плода и продолжать дальнейшие исследования с целью прогнозирования течения и исхода беременности у женщин с COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chan J. F.-W., Yuan S., Kok K.-H. et al. A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-To-Person Transmission a Study of a Family Cluster // *Lancet*. 2020. Vol. 395, Is. 10223. P. 514–523.

REFERENCES

1. Chan J. F.-W., Yuan S., Kok K.-H. et al. A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-To-Person Transmission a Study of a Family Cluster // *Lancet*. 2020. Vol. 395, Is. 10223. P. 514–523.

2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): data as received by WHO from national authorities by 10:00. CEST. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200419-sitrep-90-covid-19.pdf?sfvrsn=551d47fd_2 (дата обращения: 03.05.2020).
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): времен. метод. рек. Версия 3 (03.03.2020); утв. Минздравом России. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73647088/> (дата обращения: 03.05.2020).
4. Hamid S., Mir Y. M., Rohela G. K. Novel Coronavirus Disease (COVID-19): a Pandemic (Epidemiology, Pathogenesis and Potential Therapeutics) // *New Microbes and New Infections*. 2020. Vol. 35. URL: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100679> (дата обращения: 17.05.2020).
5. Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. Clinical Features of COVID-19 in Elderly Patients: A Comparison with Young and Middle-Aged Patients // *Journal of Infection*. 2020. Vol. 80, No. 6. P. e14–e18. DOI 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
6. Lippi G., Plebani M. Laboratory Abnormalities in Patients with COVID-19 Infection // *Clin Chem Lab Med*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198> (дата обращения: 17.05.2020).
7. Abbasi-Oshaghi E., Mirzaei F., Farahani F., Khodadadi I., Tayebinia H. Diagnosis and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and Chest CT Imaging Findings // *International Journal of Surgery*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijss.2020.05.018> (дата обращения: 15.05.2020).
8. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The Epidemiology, Diagnosis and Treatment of COVID-19 // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955> (дата обращения: 16.05.2020).
9. Tobaicq M., Qashqary M., Al-Dahery S., Mujallad A., Hershman A.A., Kamal M. A., Helmi N. Therapeutic Management of COVID-19 Patients: A Systematic Review // *Infection Prevention in Practice*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100061> (дата обращения: 17.05.2020).
10. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 // *Journal of Critical Care*. 2020. Vol. 57. P. 279–283.
11. Чернобровкина Т. Я., Янковская Я. Д., Бурова С. В. Новая коронавирусная инфекция (Covid-19): клинико-эпидемиологические аспекты // *Архив внутренней медицины*. 2020. № 2. С. 87–92.
12. Some Drugs for COVID-19 // *The Medical Letter*. 2020. Vol. 62, P. 49–51.
13. Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В. Дыхательная недостаточность у недоношенных детей, рожденных от многоплодной беременности // *Общая реаниматология*. 2010. № 4. С. 18–24.
14. Hong L., Smith N., Keerthy M., Lee-Griffith M., Garcia R., Shaman M., Goyert G. Severe COVID-19 Infection in Pregnancy Requiring Intubation without Preterm Delivery: A Case Report // *Case Reports in Women's Health*. 2020. Vol. 27. URL: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00217> (дата обращения: 14.05.2020).
15. Львов Д. К., Колобухина Л. В., Дерябин П. Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2015. № 4. С. 36–38.
16. Логинова С. Я., Щукина В. Н., Борисевич С. В. Изучение динамики и уровня накопления интерферона в сыворотке крови лабораторных животных // *Антибиотики и химиотерапия*. 2018. № 4. С. 3–4.
17. Абатуров О. Е., Агафонова Е. А. Интерферонотерапия острых респираторных вирусных инфекций у детей // *Здоровье ребенка*. 2017. № 3. С. 370–375.
18. Liu H., Wang Li-L., Zhao Si-J., Kwak-Kim J., Mor G., Liao Ai-H. Why are Pregnant Women Susceptible to COVID-19? An Immunological Viewpoint // *Journal of Reproductive Immunology*. 2020. Vol. 139. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122> (дата обращения: 17.05.2020).
19. Stone S., Nelson-Piercy C. Respiratory Disease in Pregnancy // *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2007. Vol. 17. P. 140–146.
20. Chen Yi-H., Keller J., Wang I-Te, Lin Ching-Chun, Lin Heng-Ching. Pneumonia and Pregnancy Outcomes: a Nationwide Population-Based Study // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012. Vol. 207, P. 288.
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): data as received by WHO from national authorities by 10:00. CEST. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200419-sitrep-90-covid-19.pdf?sfvrsn=551d47fd_2 (accessed: 03.05.2020).
3. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19): vremen. metod. rek. Versiya 3 (03.03.2020). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73647088/>. (accessed: 03.05.2020). (In Russian).
4. Hamid S., Mir Y. M., Rohela G. K. Novel Coronavirus Disease (COVID-19): a Pandemic (Epidemiology, Pathogenesis and Potential Therapeutics) // *New Microbes and New Infections*. 2020. Vol. 35. URL: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100679> (accessed: 17.05.2020).
5. Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. Clinical Features of COVID-19 in Elderly Patients: A Comparison with Young and Middle-Aged Patients // *Journal of Infection*. 2020. Vol. 80, No. 6. P. e14–e18. DOI 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
6. Lippi G., Plebani M. Laboratory Abnormalities in Patients with COVID-19 Infection // *Clin Chem Lab Med*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198> (accessed: 17.05.2020).
7. Abbasi-Oshaghi E., Mirzaei F., Farahani F., Khodadadi I., Tayebinia H. Diagnosis and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and Chest CT Imaging Findings // *International Journal of Surgery*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijss.2020.05.018> (accessed: 15.05.2020).
8. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The Epidemiology, Diagnosis and Treatment of COVID-19 // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955> (accessed: 16.05.2020).
9. Tobaicq M., Qashqary M., Al-Dahery S., Mujallad A., Hershman A.A., Kamal M. A., Helmi N. Therapeutic Management of COVID-19 Patients: A Systematic Review // *Infection Prevention in Practice*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100061> (accessed: 17.05.2020).
10. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 // *Journal of Critical Care*. 2020. Vol. 57. P. 279–283.
11. Chernobrovkina T. Ya., Yankovskaya Ya. D., Burova S. V. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19): kliniko-epidemiologicheskie aspekty // *Arkhiv vnutrennei mediciny*. 2020. No. 2. P. 87–92. (In Russian).
12. Some Drugs for COVID-19 // *The Medical Letter*. 2020. Vol. 62, P. 49–51.
13. Perepelitsa S. A., Golubev A. M., Moroz V. V. Dykhatelnaya nedostatochnost u nedonoshennykh detei, rozhdennykh ot mnogoplodnoi beremennosti // *Obshhaya reanimatologiya*. 2010. No. 4. P. 18–24. (In Russian).
14. Hong L., Smith N., Keerthy M., Lee-Griffith M., Garcia R., Shaman M., Goyert G. Severe COVID-19 Infection in Pregnancy Requiring Intubation without Preterm Delivery: A Case Report // *Case Reports in Women's Health*. 2020. Vol. 27. URL: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00217> (accessed: 14.05.2020).
15. Lvov D. K., Kolobukhina L. V., Deryabin P. G. Koronavirussnaya infekciya. Tyazhelyi ostryi respiratornyi sindrom // *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2015. No. 4. P. 36–38. (In Russian).
16. Loginova S. Ya., Shhukina V. N., Borisevich S. V. Izuchenie dinamiki i urovnya nakopleniya interferona v syvorotke krovi laboratornykh zhivotnykh // *Antibiotiki i himioterapiya*. 2018. No. 4. P. 3–4. (In Russian).
17. Abaturov O. E., Agafonova E. A. Interferonoterapiya ostrykh respiratornykh virusnykh infekcij u detei // *Zdorove rebenka*. 2017. No. 3. P. 370–375. (In Russian).
18. Liu H., Wang Li-L., Zhao Si-J., Kwak-Kim J., Mor G., Liao Ai-H. Why are Pregnant Women Susceptible to COVID-19? An Immunological Viewpoint // *Journal of Reproductive Immunology*. 2020. Vol. 139. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122> (accessed: 17.05.2020).
19. Stone S., Nelson-Piercy C. Respiratory Disease in Pregnancy // *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2007. Vol. 17. P. 140–146.
20. Chen Yi-H., Keller J., Wang I-Te, Lin Ching-Chun, Lin Heng-Ching. Pneumonia and Pregnancy Outcomes: a Nationwide Population-Based Study // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012. Vol. 207, P. 288.

21. Graham N. V., Britton J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., Levantovsky R., Malle L. et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science // *Immunity*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002> (дата обращения: 17.05.2020).
22. Rasmussen S. A., Jamieson D. J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy // *Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 135, No. 5. P. 999–1002.
23. Mehta H., Ivanovic S., Cronin A., Van Brunt L., Mistry N., Miller R., Yodice P., Rezai F. Novel Coronavirus-Related Acute Respiratory Distress Syndrome in a Patient with Twin Pregnancy: A Case Report // *Case Reports in Women's Health*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00220> (дата обращения: 17.05.2020).
24. Раева Р. М., Кегенбекова А. С., Кокумбекова Ж. Б., Сулейменова А. Б., Шоқыбаева М. У., Утегенова А. С., Джумадилова Д. Б. Акушерские и перинатальные исходы при острых вирусных инфекциях // *Вестник Казах. национал. мед. ун-та*. 2013. № 4 (1). С. 1–2.
25. Yang P., Wang X., Liu P., Wei C., He B., Zheng J., Zhao D. Clinical Characteristics and Risk Assessment of Newborns Born to Mothers with COVID-19 // *Journal of Clinical Virology*. Vol. 127. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104356> (дата обращения: 17.05.2020).
26. Дуда А. К., Коцюбайло Л. П. Современная иммунотропная терапия больных коронавирусными инфекциями // *Актуальная инфектология*. 2016. № 3. С. 33–35.
27. Киселев О. И. Иммуносупрессия при беременности и грипп // *Вопросы вирусологии*. 2012. № 3. С. 6.
28. Сандакова Е. А., Садовниченко Е. А., Фельдблум И. В., Четвертных Л. А. Клинические особенности течения вирусных инфекций дыхательных путей у женщин во время беременности // *Пермск. мед. журн*. 2012. № 4. С. 32.
29. Тулеуова Ж. Х. Невынашивание беременности и инфекция // *Мед. журн. Запад. Казахстана*. 2011. № 2. С. 2.
30. Баранов И. И., Арсланян К. Н., Нестерова Л. А. Грипп у беременных // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018. № 2. С. 45–46.
31. Петров Ю. А. Здоровье семьи – здоровье нации. М. : Мед. книга, 2020. 320 с.
21. Graham N. V., Britton J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., Levantovsky R., Malle L. et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science // *Immunity*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002> (accessed: 17.05.2020).
22. Rasmussen S. A., Jamieson D. J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy // *Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 135, No. 5. P. 999–1002.
23. Mehta H., Ivanovic S., Cronin A., Van Brunt L., Mistry N., Miller R., Yodice P., Rezai F. Novel Coronavirus-Related Acute Respiratory Distress Syndrome in a Patient with Twin Pregnancy: A Case Report // *Case Reports in Women's Health*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00220> (accessed: 17.05.2020).
24. Raeva R. M., Kegenbekova A. S., Kokumbekova Zh. B., Sulejmenova A. B., Shokybaeva M. U., Utegenova A. S., Dzhumadilova D. B. Akusherskiye i perinatalnye iskhody pri ostrykh virusnykh infekciyakh // *Vestnik Kazakh. nacional. med. un-ta*. 2013. No. 4 (1). P. 1–2. (In Russian).
25. Yang P., Wang X., Liu P., Wei C., He B., Zheng J., Zhao D. Clinical Characteristics and Risk Assessment of Newborns Born to Mothers with COVID-19 // *Journal of Clinical Virology*. Vol. 127. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104356> (accessed: 17.05.2020).
26. Duda A. K., Koczyubailo L. P. Sovremennaya immunotropnaya terapiya bolnykh koronavirusnymi infekciyami // *Aktualnaya infektologiya*. 2016. No. 3. P. 33–35. (In Russian).
27. Kiselev O. I. Immunosupressiya pri beremennosti i gripp // *Voprosy virusologii*. 2012. No. 3. P. 6. (In Russian).
28. Sandakova E. A., Sadovnichenko E. A., Feldblyum I. V., Chetvertnykh L. A. Klinicheskie osobennosti techeniya virusnykh infekcii dykhatelnykh putej u zhenshin vo vremya beremennosti // *Permsk. med. zhurn*. 2012. No. 4. P. 32. (In Russian).
29. Tuleuova Zh. Kh. Nevynashivanie beremennosti i infekciya // *Med. zhurn. Zapad. Kazakhstana*. 2011. No. 2. P. 2. (In Russian).
30. Baranov I. I., Arslanyan K. N., Nesterova L. A. Gripp u beremennykh // *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018. No. 2. 45–46. (In Russian).
31. Petrov Yu. A. Zdorove semi – zdorove nacji. Moscow : Med. kniga, 2020. 320 p. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петров Юрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.
ORCID: 0000-0002-2348-8809.

E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

Шаталов Александр Евгеньевич – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

ORCID: 0000-0001-8102-2460.

E-mail: shatal321@mail.ru

Купина Анастасия Дмитриевна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

ORCID: 0000-0003-1676-4649.

E-mail: anastasya1997@bk.ru

ABOUT THE AUTHORS

Yuriy A. Petrov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

ORCID: 0000-0002-2348-8809.

E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

Aleksandr E. Shatalov – Resident Medical Officer, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

ORCID: 0000-0001-8102-2460.

E-mail: shatal321@mail.ru

Anastasia D. Kupina – Resident Medical Officer, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

ORCID: 0000-0003-1676-4649.

E-mail: anastasya1997@bk.ru

ОТДАЛЕННЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ВОЗНИКШИХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ, У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

*Е. Б. Павлинова, Е. И. Курмашева, И. А. Куршина, Н. Ю. Власенко,
А. Г. Мингаирова, О. А. Савченко, А. А. Губич*

Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия

Цель – определить долгосрочные исходы заболеваний органов дыхания, возникших у детей в периоде новорожденности, и оценить вклад в развитие неблагоприятных последствий полиморфизма rs4880 гена SOD2. **Материал и методы.** Проведено обследование 60 детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе и 60 детей, перенесших в неонатальном периоде респираторный дистресс-синдром без исхода в бронхолегочную дисплазию. Обследование включало в себя осмотр пульмонолога, генетическое исследование венозной крови, проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, а также спирометрии детям старше 6 лет. **Результаты.** В исходе перенесенной бронхолегочной дисплазии у детей старшего возраста чаще наблюдалось формирование хронических заболеваний легких, протекавших с синдромом рецидивирующей бронхиальной обструкции. Среди детей группы сравнения клиническое выздоровление наблюдалось у подавляющего большинства пациентов. Функция внешнего дыхания у детей, рожденных недоношенными, отражала наличие обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляции. При мультиспиральном компьютерном томографическом исследовании больных основной группы чаще выявлялись неравномерность пневматизации легочной ткани и участки пневмофиброза. У детей основной группы со сформированными в исходе бронхолегочной дисплазии хроническими заболеваниями легких чаще выявлялся аллельный вариант rs4880 C47T.

Ключевые слова: дети, бронхолегочная дисплазия, исходы, марганцевая супероксиддисмутаза.

Шифр специальности: 14.01.08 Педиатрия.

Автор для переписки: Курмашева Екатерина Игоревна, e-mail: katerina.kurmasheva@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на прогресс в уходе за недоношенными детьми, частота бронхолегочной дисплазии (БЛД) продолжает расти, что можно объяснить увеличением выживаемости глубоко недоношенных новорожденных [1]. БЛД является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого значимую роль играют недоразвитие легких из-за преждевременного родоразрешения, инфекционные агенты, особенности питания, повреждение дыхательных путей высокими концентрациями кислорода, травмы при искусственной вентиляции легких, баротравма, воспалительные процессы в дыхательных путях [2]. Тем не менее основной фактор риска связан с длительным воздействием гипероксии и активных форм кислорода [3]. Повреждение легких при этом связано с незрелой и низкой активностью системы антиоксидантных ферментов у недоношенных детей [4].

Марганцевая супероксиддисмутаза (SOD2) является ключевым антиоксидантным ферментом в защите клеток от анионов кислорода благодаря своей уникальной генетической организации и локализации в матрикс митохондрий, который высоко экспрессируется в легочной ткани и сосудистой системе. Наиболее часто изучаемым полиморфизмом SOD2 является rs4880 (SOD2 C47T, Ala16Val), характеризующийся заменой цитозина (С) на тимин (Т) во 2-м экзоне. Это приводит к замене в 16-м кодоне, транслирующем аминокислоту аланин в валин, и уменьшению активности фермента [5].

Учитывая, что в патогенезе заболеваний недоношенных доказана роль окислительного стресса, можно предположить, что определенные генетические полиморфизмы антиоксидантной системы влияют не только на возникновение заболеваний у недоношенных новорожденных, но и на их течение.

Согласно определению отечественной рабочей классификации бронхолегочных заболеваний у детей, диагноз БЛД правомочен до 3-летнего возраста, у детей старше 3 лет диагностируются исходы заболевания [6]. По мере роста ребенка может наступать клиническое выздоровление. При этом в ряде исследований отмечено сохранение структурных изменений легочной ткани, подтвержденных рентгенологически [7]. Однако более чем в половине случаев в исходе БЛД у детей старше 3 лет формируются хронические заболевания органов дыхания, такие как рецидивирующий бронхит, хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма, эмфизема легких, пневмосклероз или бронхоэктазы [8]. Формирование хронической патологии органов дыхания существенно снижает качество жизни. При этом в настоящее время отсутствуют объективные критерии, позволяющие с высокой вероятностью предсказать риск развития того или иного клинического исхода.

Цель – определить долгосрочные исходы заболеваний органов дыхания, возникших у детей в периоде

новорожденности, и оценить вклад в развитие неблагоприятных исходов полиморфизма rs4880 гена SOD2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2 этапа. Минимальное количество наблюдений определено с помощью номограммы Альтмана. На первом этапе производился ретроспективный анализ медицинских карт недоношенных детей, находившихся на лечении в отделениях второго этапа выхаживания (форма № 003/у). На основании анамнестических данных были сформированы основная группа и группа сравнения.

Критерии включения в исследование: срок гестации менее 36 недель при рождении, наличие респираторной патологии в неонатальном периоде (БЛД или респираторного дистресс-синдрома (РДС)), возраст на момент исследования от 3 до 17 лет включительно, отсутствие острого респираторного заболевания, травмы за 4 недели до выполнения исследования, а также информированное добровольное согласие законных представителей ребенка или подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании. Дети, не подходящие под критерии, из исследования исключались.

На втором этапе отобранных пациентов приглашали на обследование. Основную группу составили 60 детей с БЛД в анамнезе. Критерии постановки диагноза БЛД оценивались при ретроспективном анализе медицинских карт. Диагноз выставлялся на основании рабочей классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [6] и клинических рекомендаций [9]. Группу сравнения составили 60 детей, перенесших в неонатальном периоде РДС без исхода в БЛД.

Обследование детей включало в себя осмотр пульмонолога, генетическое исследование венозной крови, проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, а также проведение спирометрии детям старше 6 лет.

Клиническое и инструментальное обследования проводились на базе БУЗОО «Областная детская клиническая больница» города Омска. Генетическое исследование проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного медицинского университета. Выявление точечных мутаций в геноме человека осуществлялось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Образцы геномной ДНК были выделены из лейкоцитарной фракции венозной крови с использованием реагентов «ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь» (производство компании «Литех», Москва). Амплификацию ДНК проводили на термоциклере «Терцик» (производство компании «ДНК-Технология», Москва) с использованием тест-систем «SNP-ЭКСПРЕСС» (производство компании «Литех», Москва). Был определен аллельный полиморфизм SOD2 rs4880. Анализ продуктов амплификации проводили методом электрофореза в горизонтальной камере в 3 %-м агарозном геле. Результаты регистрировали при помощи системы гель-документирования Biovision 1 000/26M (производство компании Vilber Lourmat, Франция).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием лицензионного пакета программ Statistica 6.0. Качественные данные представлялись в виде абсолютных значений (процентов). Для сравнения качественных данных использовались двусторонний точный критерий Фишера с поправкой Йетса, хи-квадрат Пирсона с учетом степеней свободы. При отличном от нормального распределения количественных признаков данные представлялись в виде Me [QL; QU], где Me – медиана, QU – верхний квартиль, QL – нижний квартиль. Проверка статистических гипотез осуществлялась путем выявления различий между сравниваемыми группами с применением U-критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости p при проверке вероятности нулевой гипотезы принимался равным 0,05 [10].

LONG-TERM RESPIRATORY EFFECTS OF RESPIRATORY DISEASES THAT OCCURRED DURING NEONATAL PERIOD IN PREMATURE INFANTS

*E. B. Pavlinova, E. I. Kurmasheva, I. A. Kirshina, N. Yu. Vlasenko,
A. G. Mingairova, O. A. Savchenko, A. A. Gubich*

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The study aims to determine the long-term outcomes of respiratory diseases that occurred in children during the neonatal period and to evaluate the contribution to the development of the adverse effects of the SOD2 genetic polymorphism (rs4880). **Material and methods.** A survey of 60 children with a history of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and 60 children who had neonatal respiratory distress syndrome (RDS) without the development of BPD was conducted. It included the examination by a pulmonologist, a genetic study of venous blood, a chest multispiral computed tomography (MSCT), and the spirometry for the children over six years old. **Results.** As the outcome of the past BPD in older children, the formation of chronic lung diseases that occurred with the chronic obstructive pulmonary disease was significantly more frequently observed. Among the children in the comparison group, the clinical recovery was observed in the vast majority of patients. The function of external respiration in the children born prematurely reflected the presence of obstructive and restrictive ventilation disorders. The unevenness of pneumatization of the lung tissue and the areas of pneumofibrosis were more often detected during the MSCT study of the patients in the main group. The allelic variant of rs4880 C47T was more often detected in children of the main group, who formed chronic lung diseases as the outcome of BPD.

Keywords: children, bronchopulmonary dysplasia, outcomes, manganese superoxide dismutase.

Code: 14.01.08 Pediatrics.

Corresponding Author: Ekaterina I. Kurmasheva, e-mail: katerina.kurmasheva@mail.ru

Исследование одобрено этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол № 105 от 14.06.2018).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дети в исследуемых группах были сопоставимы между собой по возрасту (U-критерия Манна – Уитни, $p = 0,386$) и полу (хи-квадрат Пирсона, степень свободы = 1, $p = 0,461$).

При оценке симптомов, выявленных в ходе клинического обследования, а также результатов инструментальных исследований были получены следующие данные. Клиническое выздоровление как

исход перенесенной БЛД было диагностировано в 28 (46,7 %) случаях. Наиболее часто среди неблагоприятных исходов заболевания наблюдались рецидивирующий бронхит и бронхиальная астма – 16 (26,7 %) и 10 (16,7 %) случаев соответственно. Среди детей группы сравнения клиническое выздоровление наблюдалось у подавляющего большинства – 71,7 % ($n = 43$) (рис. 1). Таким образом, у детей в исходе перенесенной БЛД значительно чаще наблюдалось формирование хронических заболеваний легких (хи-квадрат Пирсона 7,76; степень свободы = 1, $p = 0,005$, с поправкой Йетса $p = 0,009$; двусторонний точный критерий Фишера $p = 0,009$).

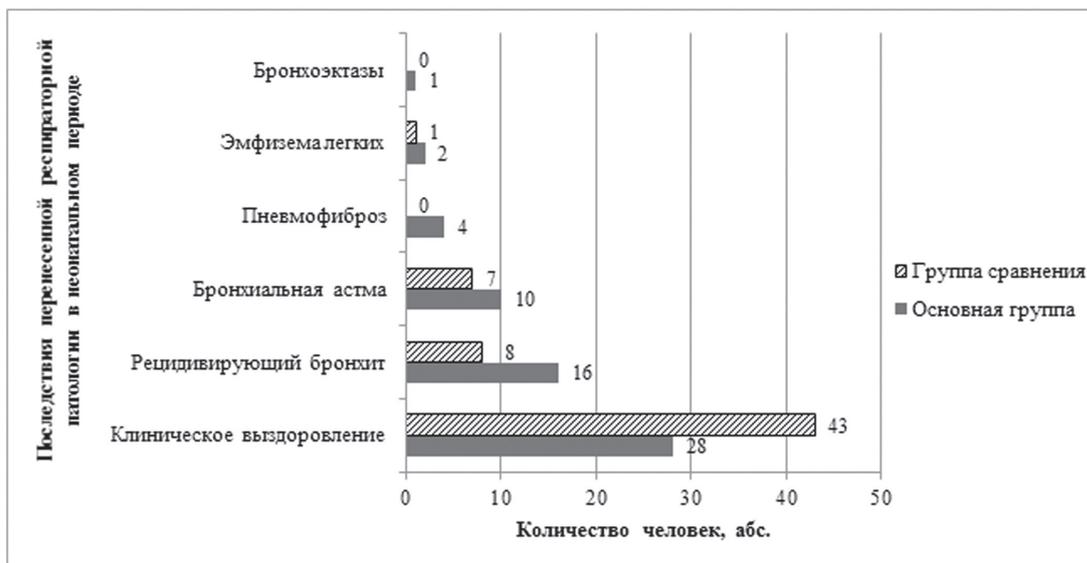


Рис. 1. Заболевания органов дыхания у недоношенных детей старше трех лет основной группы и группы сравнения, абс.

Наиболее тяжелым сопутствующим заболеванием у детей был детский церебральный паралич (у 9 детей основной группы и у 6 детей группы сравнения). Кроме этого, по 2 ребенка из основной группы имели атрофию зрительного нерва и нейросенсорную тугоухость.

С учетом сопутствующей патологии, а также способности технически верно выполнить дыхательные маневры, детям старше 6 лет была проведена оценка функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии (18 детей основной группы и 16 детей группы сравнения). Результаты спирометрии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели спирометрии детей основной группы и группы сравнения, Ме [QL; QU]

| Показатель | Основная группа (n = 18) | Группа сравнения (n = 16) | p* |
|----------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------|
| Жизненная емкость легких (ЖЕЛ), % | 84,5 [75,0; 94,0]* | 84,0 [76,5; 99,5] | 1,000* |
| Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), % | 84,0 [71,0; 91,0] | 81,0 [77,5; 96,5] | 1,000* |
| Объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), % | 84,5 [69,0; 96,0] | 78,5 [76,0; 99,5] | 1,001* |
| Пиковая скорость выдоха (ПСВ), % | 83,0 [74,0; 98,0] | 88,0 [82,5; 102,5] | 1,000* |

Примечание: p – U-критерия Манна – Уитни, * – $p > 0,05$, различия между группами незначимы.

Как видно из таблицы 1, показатели функции внешнего дыхания у всех детей, рожденных недоношенными, отражали наличие обструктивных нарушений вентиляции (снижение ОФВ1). Кроме того, отме-

чалось снижение ЖЕЛ в обеих группах, что могло отражать наличие рестриктивных изменений легочной паренхимы вследствие фиброза.

По показаниям детям проводилась МСКТ органов грудной клетки. Всего данное исследование проведено 40 детям основной группы и 23 детям группы сравнения. Дети, перенесшие БЛД в неонатальном периоде, значимо чаще имели патологические изменения легочной ткани (хи-квардат Пирсона 7,44; степень свободы = 1, $p = 0,006$, с поправкой Йетса $p = 0,014$; двусторонний точный критерий Фишера $p = 0,012$).

Наиболее часто встречались неравномерность пневматизации легочной ткани, что косвенно подтверждало наличие бронхиальной обструкции (рис. 2), и плевропульмональные тяжи как проявление пневмофиброза (рис. 3).



Рис. 2. Неоднородность пневматизации легочной ткани (фокус вздутия указан стрелкой) у ребенка 5 лет с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

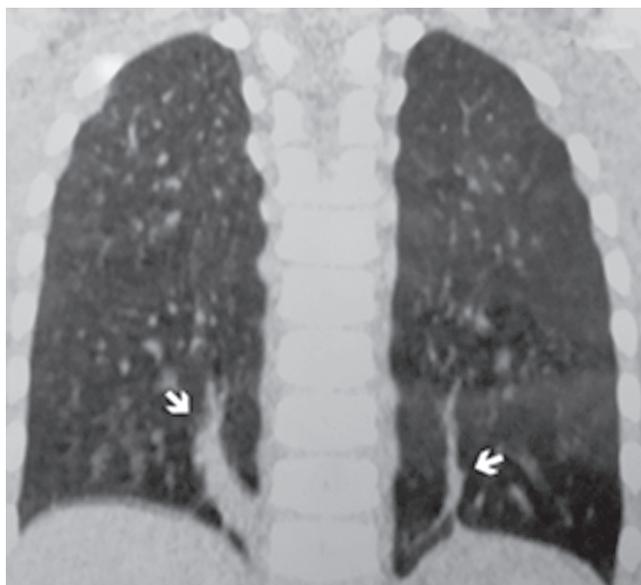


Рис. 3. Участки пневмофиброза (указаны стрелками) у ребенка 5 лет с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

По данным генетического исследования отмечена сопоставимая частота встречаемости полиморфных генов в обеих группах (табл. 2). При этом наиболее распространенным был гетерозиготный генотип rs4880 C47T. Он представлял наибольший научный интерес при сопоставлении результатов генетического исследования с клиническими исходами заболеваний.

Аллельные варианты полиморфизма rs4880 у детей основной группы и группы сравнения, абс.

| Полиморфизм | Основная группа (n = 60) | Группа сравнения (n = 60) | Критерий Фишера, p |
|-------------|--------------------------|---------------------------|--------------------|
| MnSOD C47C | 8 | 15 | |
| MnSOD C47T | 32 | 32 | 0,164 |
| MnSOD T47T | 20 | 13 | |

Примечание: $p > 0,05$, различия между группами незначимы.

У детей основной группы со сформированными в исходе БЛД хроническими заболеваниями легких, в отличие от группы сравнения, значимо чаще выявлялся аллельный вариант rs4880 C47T (хи-квардат Пирсона 5,11; степень свободы = 1, $p = 0,024$, с поправкой Йетса $p = 0,045$; двусторонний точный критерий Фишера $p = 0,044$). Это подтверждалось и при сопоставлении генотипа с патологическими изменениями легочной паренхимы по данным МСКТ-исследования (хи-квардат Пирсона 5,74; степень свободы = 1, $p = 0,016$, с поправкой Йетса $p = 0,037$; двусторонний точный критерий Фишера $p = 0,030$).

Не было отмечено различий в частоте встречаемости патологии органов дыхания у детей с БЛД или РДС в анамнезе, имеющих генотип rs4880 T47T (хи-квардат Пирсона 1,64; степень свободы = 1, $p = 0,200$, с поправкой Йетса $p = 0,363$; двусторонний точный критерий Фишера $p = 0,277$).

Таким образом, можно предположить, что аллельный вариант rs4880 C47T может быть ассоциирован с развитием хронических заболеваний органов дыхания у детей с БЛД в анамнезе.

В настоящее время последствия БЛД для респираторной системы изучены недостаточно и остаются объектом обсуждения. При анализе современных сведений о катанмезе детей с БЛД отмечено, что результаты нашего исследования схожи с другими. Хронический бронхит в исходе БЛД диагностируется у 17 % (10) детей [11], кроме того, БЛД может являться одной из причин эмфиземы легких у детей старшего возраста [12]. Эпизоды как рецидивирующего, так и хронического бронхита у детей с БЛД в анамнезе могут протекать с бронхообструктивным синдромом [13]. Частота встречаемости рецидивирующего бронхита в исходе БЛД достигает 40 % (24) [11]. Отмечена более высокая частота встречаемости бронхиальной астмы у детей, перенесших БЛД, в сравнении с недоношенными новорожденными без респираторных расстройств [14]. Так, например, Е. Б. Павлинова и др. [15], анализируя данные катанместического наблюдения и результаты исследования функции внешнего дыхания у детей старше трех лет с БЛД в анамнезе, обнаружили, что чаще у этих пациентов отмечались клиническое выздоровление, бронхиальная астма и рецидивирующий бронхит. С. В. Пичугина и др. также выявили высокую частоту встречаемости рецидивирующего бронхита у детей, перенесших БЛД [16].

Функциональное состояние легких у детей, перенесших БЛД, отражает наличие обструктивных нару-

шений вентиляции, проявляющихся снижением ОФВ1 и ФЖЕЛ в сравнении со здоровыми сверстниками [17], что отмечено и в нашем исследовании.

МСКТ легких является важным исследованием в диагностике исходов БЛД. У данных пациентов определяются признаки неравномерности пневматизации паренхимы легких, «воздушные ловушки», расширение и деформация сегментарных и субсегментарных бронхов. Однако ведущим рентгенологическим симптомом перенесенной БЛД является локальный субплевральный пневмофиброз, который выявляется более чем в половине случаев, также часто встречается бронхоэктазы [16]. При динамическом наблюдении за больными отмечено снижение частоты выявления участков гиповентиляции и долькового вздутия, уменьшение количества ателектазов с возрастом [18].

При анализе литературных данных не было обнаружено исследований, изучающих роль полиморфизма rs4880 C47T в формировании исходов заболеваний у недоношенных новорожденных. Однако имеются исследования, подтверждающее его влияние на формирование патологии недоношенных детей. При проведении исследования с участием недоношенных новорожденных было обнаружено, что полиморфизм SOD2 rs4880 C47T связан с более низким гестационным возрастом и весом при рождении. Реконструкция гаплотипов показала, что наличие данного полиморфизма повышало риск развития БЛД [19]. Аллельный вариант rs4880 C47T в популяции детей старшего возраста и взрослых изучается в основном как фактор, играющий большую роль в развитии дислипидемии, ожирения, онкологических заболеваний и преэклампсии. При этом преэклампсия часто ассоциируется с преждевременным родоразрешением и может изменять окислительную нагрузку на плод. Следовательно,

недоношенные новорожденные, имеющие незрелую антиоксидантную систему, являются предрасположенными к связанному с окислительным стрессом повреждению тканей [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в исходе перенесенной бронхолегочной дисплазии у детей старшего возраста значимо чаще наблюдалось формирование хронических заболеваний легких, протекавших с синдромом рецидивирующей бронхиальной обструкции.

Функция внешнего дыхания у детей, рожденных недоношенными, отражала наличие обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляции, что может быть связано с патологическим влиянием заболеваний неонатального периода на незрелую легочную паренхиму.

При МСКТ-исследовании больных основной группы чаще выявлялись неравномерность пневматизации легочной ткани и участки пневмофиброза. Данный факт может быть связан с длительно текущим воспалительным процессом в легочной ткани у детей, развивших бронхолегочную дисплазию в неонатальном периоде, что может влиять на отдаленные последствия в старшем возрасте.

Полиморфизм rs4880 C47T может быть ассоциирован с развитием хронических заболеваний легких у детей основной группы. Следовательно, требуется дальнейшее изучение вклада данного полиморфизма в формирование последствий бронхолегочной дисплазии для разработки мер персонализированной профилактики нежелательных исходов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансовая поддержка. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00219 А.

ЛИТЕРАТУРА

- Jensen E. A., Schmidt B. Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014. Vol. 100, No. 3. P. 145–157.
- Principi N., Di Pietro G. M., Esposito S. Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical Aspects and Preventive and Therapeutic Strategies // *J Transl Med*. 2018. No. 36. URL: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1417-7> (дата обращения: 20.02.2018).
- Kolls J. K. Commentary: Understanding the Impact of Infection, Inflammation and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia // *Front Med (Lausanne)*. 2017. Vol. 4, No. 24. P. 1–2.
- Capasso L., Vento G., Loddo C., Tirone C., Iavarone F., Raimondi F., Dani C., Fanos V. Oxidative Stress and Bronchopulmonary Dysplasia: Evidences From Microbiomics, Metabolomics, and Proteomics // *Front Pediatr*. 2019. Vol. 7, No. 30. URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00030> (дата обращения: 13.02.2019).
- Колесникова Л. И., Баирова Т. А., Первушина О. А. Гены ферментов антиоксидантной системы // *Вестник РАМН*. 2013. № 12. С. 83–88.
- Геппе Н. А., Розинова Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // *Трудный пациент*. 2009. Т. 1–2, № 7. С. 35–39.
- Овсянников Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 28 с.
- Islam J. Y., Keller R. L., Aschner J. L., Hartert T. V., Moore P. E. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia // *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. Vol. 192, No. 2. P. 134–156.

REFERENCES

- Jensen E. A., Schmidt B. Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014. Vol. 100, No. 3. P. 145–157.
- Principi N., Di Pietro G. M., Esposito S. Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical Aspects and Preventive and Therapeutic Strategies // *J Transl Med*. 2018. No. 36. URL: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1417-7> (accessed: 20.02.2018).
- Kolls J. K. Commentary: Understanding the Impact of Infection, Inflammation and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia // *Front Med (Lausanne)*. 2017. Vol. 4, No. 24. P. 1–2.
- Capasso L., Vento G., Loddo C., Tirone C., Iavarone F., Raimondi F., Dani C., Fanos V. Oxidative Stress and Bronchopulmonary Dysplasia: Evidences From Microbiomics, Metabolomics, and Proteomics // *Front Pediatr*. 2019. Vol. 7, No. 30. URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00030> (accessed: 13.02.2019).
- Kolesnikova L. I., Bairova T. A., Pervushina O. A. Geny fermentov antioksidantnoi sistemy // *Vestnik RAMN*. 2013. No. 12. P. 83–88. (In Russian).
- Gepe N. A., Rozinova N. N., Volkov I. K., Mizernitskii Yu. L. Rabochaia klassifikatsiia osnovnykh klinicheskikh form bronkholegichnykh zabolevanii u detei // *Trudnyi patsient*. 2009. Vol. 1–2, No. 7. P. 35–39. (In Russian).
- Ovsyannikov D. Yu. Bronkholegichnaia displaziia u detei pervykh trekh let zhizni : Extended abstract of Doctoral dissertation (Medicine). Moscow, 2010. 28 p. (In Russian).
- Islam J. Y., Keller R. L., Aschner J. L., Hartert T. V., Moore P. E. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia // *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. Vol. 192, No. 2. P. 134–156.

9. Бронхолегочная дисплазия: клинич. рек. (утв. Минздравом России). Доступ из СПС «КонсультантПлюс».
10. Гореева Н. М. Статистика в схемах и таблицах. М. : Эксмо, 2017. 141 с.
11. Казакова К. А. Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исходы // Педиатр. фармакология. 2016. Т. 13, № 4. С. 367–372.
12. Бойцова Е. В., Титова О. Н., Овсянников Д. Ю., Богданова А. В. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых // Пульмонология. 2017. Т. 27, № 1. С. 87–96.
13. Овсянников Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль // Педиатрия. 2011. Т. 90, № 1. С. 141–150.
14. Pérez Tarazona S., Solano Galán P, Bartoll Alguacil E., Alfonso Diego J. Bronchopulmonary Dysplasia as a Risk Factor for Asthma in School Children and Adolescents: A Systematic Review // Allergol Immunopathol (Madr). 2018. Vol. 46, No. 1. P. 87–98.
15. Павлинова Е. Б., Сахипова Г. А. Клинико-функциональные исходы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // Медицина. 2018. Т. 6, № 3. С. 107–124.
16. Пичугина С. В., Евсеева Г. П., Супрун С. В., Сиротина-Карпова М. С., Кузнецова М. С., Яковлев Е. И. Исходы бронхолегочной дисплазии у детей // Амур. Мед. журн. 2018. Т. 4, № 24. С. 14–17.
17. Islam J. Y., Keller R. L., Aschner J. L., Hartert T. V., Moore P. E. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia // Am Jour Resp Crit Care Med. 2015. Vol. 192, No. 2. P. 134–156.
18. Запеевалова Е. Ю., Бойцова Е. В., Ключина Ю. Б., Кирбятъева М. А. Динамика рентгенологических изменений у детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД) // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 4. С. 267.
19. Poggi C., Giusti B., Vestri A., Pasquini E., Abbate R., Dani C. Genetic Polymorphisms of Antioxidant Enzymes in Preterm Infants // J Matern Fetal Neonatal Med. 2012. No. 4. P. 131–134.
20. Kuligowski J., Aguar M., Rook D., Lliso I., Torres-Cuevas I., Escobar J., Quintás G., Brugada M., Sánchez-Illana Á., van Goudoever J. B., Vento M. Urinary Lipid Peroxidation Byproducts: Are They Relevant for Predicting Neonatal Morbidity in Preterm Infants? // Antioxid Redox Signal. 2015. Vol. 23, No. 2. P. 178–184.
9. Bronkhologochnaia displaziia. Clinical guidelines. Accessed through Law assistance system "Consultant Plus". (In Russian).
10. Goreeva N. M. Statistika v skhemakh i tablitsakh. Moscow : Eksmo, 2017. 141 p. (In Russian).
11. Kazakova K. A. Bronkhologochnaia displaziia: sovremennyy vzgliad na techenie i iskhody // Peditricheskaia farmakologiya. 2016. Vol. 13, No. 4. P. 367–372. (In Russian).
12. Boitsova E. V., Titova O. N., Ovsianikov D. Yu., Bogdanova A. V. Respiratornye posledstviia bronkhologochnoi displazii u detei, podrostkov i vzroslykh // Pulmonologiya. 2017. Vol. 27, No. 1. P. 87–96. (In Russian).
13. Ovsianikov D. Yu. Bronkhologochnaia displaziia: estestvennoe razvitie, iskhody i kontrol // Peditriia. 2011. Vol. 90, No. 1. P. 141–150. (In Russian).
14. Pérez Tarazona S., Solano Galán P, Bartoll Alguacil E., Alfonso Diego J. Bronchopulmonary Dysplasia as a Risk Factor for Asthma in School Children and Adolescents: A Systematic Review // Allergol Immunopathol (Madr). 2018. Vol. 46, No. 1. P. 87–98.
15. Pavlinova E. B., Sakhipova G. A. Kliniko-funktsionalnye iskhody bronkhologochnoi displazii u nedonoshennykh detei // Meditsina. 2018. Vol. 6, No. 3. P. 107–124. (In Russian).
16. Pichugina S. V., Evseeva G. P., Suprun S. V., Sirotnina-Karpova M. S., Kuznetsova M. S., Iakovlev E. I. Iskhody bronkhologochnoi displazii u detei // Amurskii meditsinskii zhurnal. 2018. Vol. 4, No. 24. P. 14–17. (In Russian).
17. Islam J. Y., Keller R. L., Aschner J. L., Hartert T. V., Moore P. E. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia // Am Jour Resp Crit Care Med. 2015. Vol. 192, No. 2. P. 134–156.
18. Zapevalova E. Yu., Boitsova E. V., Kliukhina Yu. B., Kirbateva M. A. Dinamika rentgenologicheskikh izmenenii u detei s bronkhologochnoi displaziei (BLD) // Rossiiskii vestnik perinatologii i peditrii. 2016. Vol. 61, No. 4. P. 267. (In Russian).
19. Poggi C., Giusti B., Vestri A., Pasquini E., Abbate R., Dani C. Genetic Polymorphisms of Antioxidant Enzymes in Preterm Infants // J Matern Fetal Neonatal Med. 2012. No. 4. P. 131–134.
20. Kuligowski J., Aguar M., Rook D., Lliso I., Torres-Cuevas I., Escobar J., Quintás G., Brugada M., Sánchez-Illana Á., van Goudoever J. B., Vento M. Urinary Lipid Peroxidation Byproducts: Are They Relevant for Predicting Neonatal Morbidity in Preterm Infants? // Antioxid Redox Signal. 2015. Vol. 23, No. 2. P. 178–184.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлинова Елена Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0002-6444-1871.

E-mail: 123elena@mail.ru

Курмашева Екатерина Игоревна – аспирант, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0003-2086-9013.

E-mail: katerina.kurmasheva@mail.ru

Киршина Ирина Алексеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0002-3081-4676.

E-mail: kirshina-irina@mail.ru

Власенко Наталья Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0001-5669-1718.

E-mail: vlaso@mail.ru

Мингайрова Александра Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0001-9859-1141.

E-mail: mingairova1@yandex.ru

Савченко Ольга Анатольевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0003-2035-5653.

E-mail: olgasav1978@mail.ru

Губич Анастасия Андреевна – аспирант, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0002-5446-2126.

E-mail: nastya930108@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Elena B. Pavlinova – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-6444-1871.

E-mail: 123elena@mail.ru

Ekaterina I. Kurmasheva – Postgraduate, Assistant Professor, Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0003-2086-9013.

E-mail: katerina.kurmasheva@mail.ru

Irina A. Kirshina – Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor, Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-3081-4676.

E-mail: kirshina-irina@mail.ru

Natalya Yu. Vlasenko – Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Associate Professor, Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0001-5669-1718.

E-mail: vlaso@mail.ru

Aleksandra G. Mingairova – Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Associate Professor, Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0001-9859-1141.

E-mail: mingairova1@yandex.ru

Olga A. Savchenko – Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor, Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0003-2035-5653.

E-mail: olgasav1978@mail.ru

Anastasiya A. Gubich – Postgraduate, Assistant Professor, Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-5446-2126.

E-mail: nastya930108@mail.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГИГРОСКОПИЧЕСКОГО РАСШИРИТЕЛЯ DILAPAN-S ПРИ ПОДГОТОВКЕ ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ

И. И. Кукарская^{1,2}, В. В. Хасанова^{1,2}, Е. Ю. Кукарская¹

¹ Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Тюмень, Россия

² Перинатальный центр, Тюмень, Россия

Цель – оценить эффективность применения гигроскопического расширителя Dilapan-S при подготовке шейки матки к родам. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй родов 78 пациенток, родоразрешенных в ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) в 2019 г., у которых исходно имела место «незрелая» шейка матки. В качестве преиндукции родов был установлен гигроскопический расширитель Dilapan-S. **Результаты.** Преиндукция родов с помощью гидрогелевых стержней обеспечивает оптимальный уровень созревания шейки матки и является достаточно эффективной – созревание шейки матки и родоразрешение в первые 24 часа наблюдались в 73 % (n = 57) случаев. Осмотические расширители в 1,5 раза сокращают время до родоразрешения. В момент подготовки не было отмечено побочных эффектов со стороны матери и плода.

Ключевые слова: беременность, преиндукция, гигроскопический расширитель Dilapan-S, готовность организма, амниотомия, родоразрешение.

Шифр специальности: 14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Хасанова Валентина Владимировна, e-mail: malofeeva-vv@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Бережное родоразрешение, которое осуществляется при отсутствии противопоказаний со стороны матери и плода для ведения родов через естественные родовые пути, является важным направлением благоприятного материнства [1–2]. Характер родовой деятельности во многом зависит от степени биологической готовности организма беременной женщины, в частности от степени «зрелости» шейки матки [3]. Необходимость более ранней подготовки родовых путей

[4–6] у беременных при неудовлетворительной «зрелости» шейки матки обусловлена наличием у большинства из них различного рода экстрагенитальных заболеваний [7–8], наиболее распространенным из которых является ожирение [9–11], а также увеличение количества возрастных первородящих [12].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в развитых странах до 25 % срочных родов осуществляются программно.

EXPERIENCE IN APPLICATION OF DILAPAN-S HYGROSCOPIC DILATOR IN PREPARATION OF CERVIX FOR DELIVERY

I. I. Kukarskaya^{1,2}, V. V. Khasanova^{1,2}, E. Yu. Kukarskaya¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Perinatal Center, Tyumen, Russia

The study aims to evaluate the effectiveness of the Dilapan-S hygroscopic dilator in preparation of the cervix for delivery. **Material and methods.** A retrospective analysis of the birth histories of 78 patients who were admitted to the Perinatal Center, Tyumen, in 2019 is made. These patients initially had an unfavorable cervix. A hygroscopic dilator was installed for the preinduction of labor. **Results.** Preinduction of labor using hydrogel rods provides an optimal level of cervical ripening. This method is proved to be a quite effective observing that cervical ripening and delivery occurred in the first 24 hours in 73 % of cases (n = 57). Osmotic dilators reduce the time to delivery by 1.5 times. At the time of preparation, there were no side effects in the mother and fetus.

Keywords: pregnancy, preinduction, Dilapan-S hygroscopic cervical dilator, body's readiness, amniotomy, delivery.

Code: 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Valentina V. Khasanova, e-mail: malofeeva-vv@yandex.ru

В развивающихся странах доля таких родов, как правило, ниже. В России она составляет около 5 % [13]. Оптимальная подготовка к родам [14] позволяет полагаться на спонтанное начало родовой активности и значительно снижает процент аномалий родовой деятельности, акушерского травматизма [15], оперативного родоразрешения [16]. Перечисленные осложнения влекут за собой целый ряд проблем как в ближайшем (риск развития патологической кровопотери [17], необходимость оказания дополнительных методов диагностики [18] и лечения [19]), так и в отдаленном (развитие спаечного процесса [20]) периодах.

В современном акушерстве существуют многочисленные методы подготовки шейки матки к родам. На сегодняшний день используются механические и медикаментозные способы преиндукции [21]. К механическим средствам относят баллонную дилатацию шейки матки, отслоение нижнего полюса плодного пузыря, введение гидроскопических дилататоров (Dilapan-S, ламинарии, Ламицел, Гипан). В качестве медикаментозных методов применяются простагландин E₂ (динопростон) в виде геля, антигестаген мифепристон и окситоцин.

Факторами клинического успеха преиндукции родов для врача являются: минимизация потенциальных рисков при созревании шейки матки, отсутствие необходимости постоянного мониторинга плода и маточной активности, максимальный комфорт для матери. В Российской Федерации широкое применение в качестве средства преиндукции и индукции родов при доношенной беременности получил мифепристон [22]. Однако достаточно высокий процент экстренного оперативного родоразрешения по поводу острой гипоксии плода и дискоординированной родовой деятельности при использовании данного метода диктует поиск более безопасных и эффективных способов подготовки шейки матки к родам [23–24], в связи с чем и была проведена оценка эффективности использования такого способа преиндукции, как синтетический гидроскопический расширитель Dilapan-S.

Механизм действия осмотического расширителя Dilapan-S основан на поглощении жидкости из окружающих тканей и постепенном разбухании. Увеличиваясь в диаметре, стержень оказывает радиальное давление на стенки цервикального канала, равномерно расширяя его, что приводит к выделению эндогенного простагландина. Размягчение и расширение шейки матки осуществляются мягко и безболезненно [25], отсутствуют отрицательное влияние на плод и гиперстимуляция матки.

Цель – оценить эффективность применения гидроскопического расширителя Dilapan-S при подготовке шейки матки к родам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй родов 78 пациенток, родоразрешенных в ГБУЗ Тюменской области «Перинатальный центр» (г. Тюмень) в 2019 г., у которых исходно имела место «незрелая» шейка матки (по шкале Bishop). Показаниями к преиндукции гидроскопическим расширителем Dilapan-S послужили: отсутствие готовности организма к родам – 47 % (n = 37); досрочное родоразрешение по показаниям – 53 % (n = 41), из них по поводу преэклампсии – 52 %; недостаточный рост плода – 36 %; экстрагенитальная патология – 12 %. В исследование вошли женщины со сроком беременности на момент начала преиндукции родов в 41 неделю и более – 47 % (n = 37), в 37–40 недель – 53 % (n = 41).

На фоне поэтапной подготовки шейки матки пациентки были разделены на две группы. Первую группу составили 57 беременных, которые ответили на преиндукцию гидроскопическим расширителем, вторую – 21 женщина, которой дополнительно после преиндукции расширителем Dilapan-S был назначен антигестаген мифепристон.

Критерии включения в исследование: одноплодная доношенная беременность, удовлетворительное состояние плода по данным кардиотокографии, головное предлежание плода.

Критерии исключения: пациентки с оперативными вмешательствами на матке, воспалительные заболевания гениталий.

Критерии эффективности преиндукции: созревание шейки матки (по шкале Bishop), появление готовности организма к родам и самостоятельное развитие родовой деятельности.

Подготовку шейки матки при помощи гидроскопического расширителя Dilapan-S начинали после получения информированного согласия пациентки. Согласно инструкции гидрогелевые стержни после предварительного смачивания физиологическим раствором вводились в асептических условиях эндоцервикально на 10–12 ч. Количество стержней варьировалось от одного до трех. В случае, когда схватки начинались самостоятельно, женщины вступали в роды. Если схватки не начинались, через 10–12 ч расширитель удалялся, после чего оценивались состояние шейки матки по шкале Bishop и условия для родоразрешения. Если зрелость шейки матки по шкале составляла более 7 баллов, пациенткам с целью индукции родов выполнялась амниотомия. В случае отсутствия ожидаемого эффекта (менее 7 баллов) пациентки получали антигестаген мифепристон по следующей схеме: первый прием – 200 мг внутрь, повторный – 200 мг внутрь при отсутствии регулярной родовой деятельности через 24 ч. Оценка эффективности проводилась через 48–72 ч. При подготовке к родам осуществлялось динамическое наблюдение за состоянием беременной и плодом: сбор жалоб пациентки, измерение пульсартериального давления, обязательная кардиотокография плода, фиксация сократительной активности матки.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statgraphics.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток варьировался от 20 лет до 41 года и составлял в среднем 29 ± 2 года. Большинство женщин были первородящими – 65 %.

Степень зрелости шейки матки по шкале Bishop до начала преиндукции составила в среднем 4,2 балла. После введения Dilapan-S в 12 % (n = 9) случаев наблюдалось самостоятельное начало родовой деятельности. После удаления гидроскопического расширителя у 48 (70 %) из 69 (88 %) женщин была достигнута оптимальная готовность родовых путей (в среднем 7,5 балла по шкале Bishop) и проведена амниотомия. Неудовлетворительный эффект от преиндукции отмечался у 21 (30 %) пациентки (степень зрелости шейки матки по шкале составила 5,4 балла), что явилось показанием для проведения второго этапа подготовки шейки матки. Дополнительно были назначены антигестагены: мифепристон – 200 мг внутрь, повторный прием – 200 мг внутрь при отсут-

ствии регулярной родовой деятельности через 24 ч. Эффективность оценивалась через 48–72 ч. Степень зрелости шейки матки составила в среднем 8,3 балла. В последующем им также была выполнена амниотомия. Не было отмечено ни одного эпизода ухудшения состояния плода за время подготовки шейки матки, дискомфорта при введении осмотического расширителя, жалоб на болезненные сокращения матки в период подготовки к родам.

У беременных первой группы, ответивших на преиндукцию гигроскопическим расширителем с дополнительной амниотомией и без нее, родовая деятельность развилась и закончилась в 98 % (n = 56) случаев самопроизвольными родами. И только в 2 % (n = 1) случаев роженице было произведено кесарево сечение. Показанием явилась слабость родовой деятельности.

Во второй группе беременных, получивших после введения гигроскопических расширителей дополнительно антигестагены, 90 % (n = 19) женщин родоразрешены через естественные родовые пути и в 10 % (n = 2) случаев – путем операции кесарева сечения. Показаниями для оперативного родоразрешения послужили дистресс плода и слабость родовой деятельности.

При оценке течения родов между двумя группами выявлены статистически значимые отличия в отношении интервала с момента выполнения амниотомии до родоразрешения, а также в продолжительности первого периода родов. Интервал с момента амниотомии до полного раскрытия шейки матки в первой группе составил $6,3 \pm 0,3$ ч, во второй, где дополнительно применялись антигестагены, был несколько выше – $6,7 \pm 0,4$ ч (рис. 1).

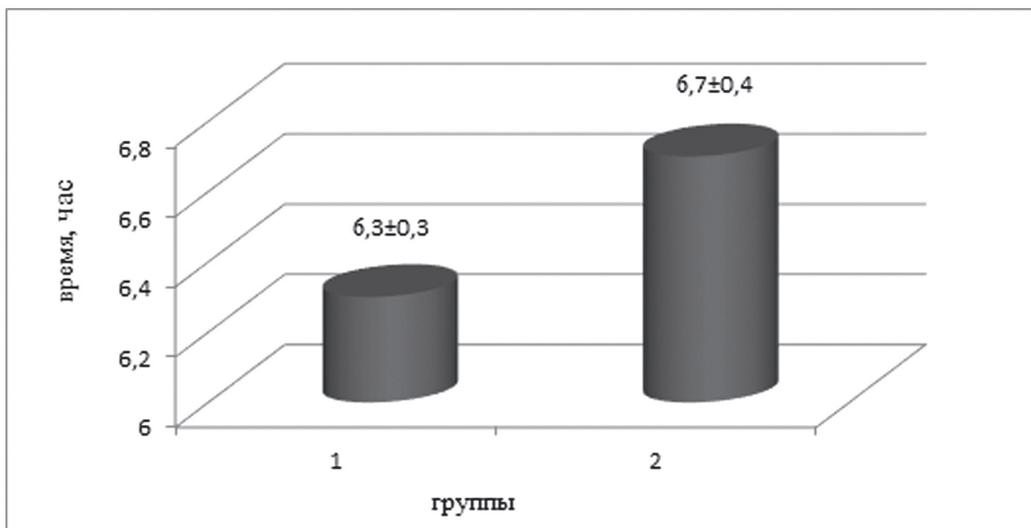


Рис. 1. Интервал с момента выполнения амниотомии до полного раскрытия шейки матки, ч: 1-я группа – беременные, ответившие на преиндукцию гигроскопическим расширителем; 2-я группа – беременные, получившие дополнительно для преиндукции мифепристон

Продолжительность первого периода родов составила $7,4 \pm 0,2$ ч в первой группе и $8,1 \pm 0,3$ ч – во второй со статистически значимым увеличением

продолжительности по сравнению с группой беременных, ответивших на преиндукцию осмотическим расширителем (рис. 2).

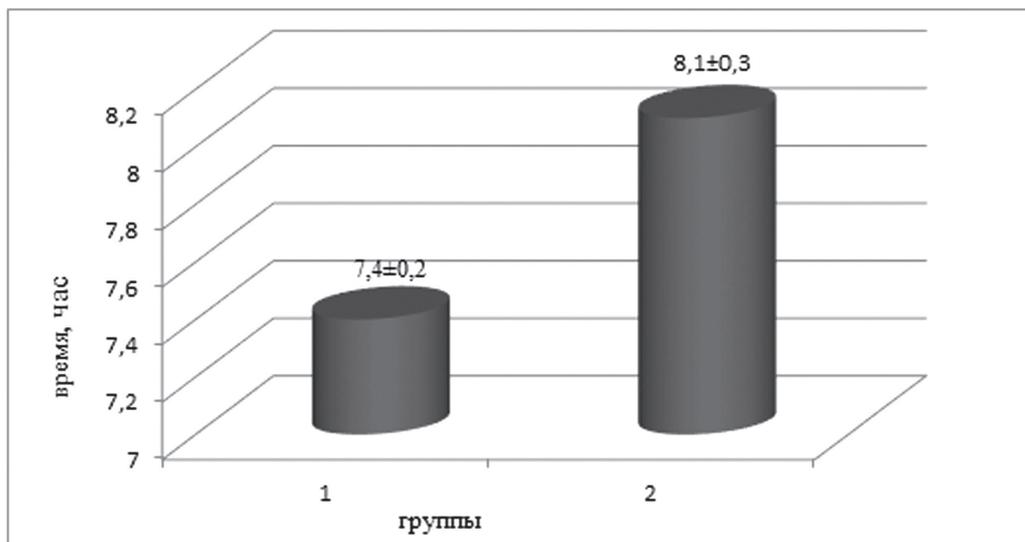


Рис. 2. Продолжительность первого периода родов, ч: 1-я группа – беременные, ответившие на преиндукцию гигроскопическим расширителем; 2-я группа – беременные, получившие дополнительно для преиндукции мифепристон

Та же тенденция прослеживается и при оценке общей продолжительности родов, которая в первой и второй группах составила $7,6 \pm 0,4$ ч и $8,4 \pm 0,2$ ч соответственно.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что преиндукция родов с помощью гидрогелевых стержней обеспечивает оптимальный уровень созревания шейки матки и демонстрирует достаточно высокую эффективность: созревание шейки матки и родоразрешение в первые 24 часа наблюдались в 73 % ($n = 57$) случаев. В момент подготовки не было отмечено серьезных побочных эффектов со стороны матери и плода, у 56 (98 %) из 57 женщин родовая деятельность завершилась родами через естественные родовые пути без осложнений со стороны плода. Ни одна из пациенток не отмечала дискомфорт после введения осмотического расширителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты применения гигроскопического расширителя Dilapan-S с целью преиндукции родов доказывают его высокую эффективность. При

использовании Dilapan-S для созревания родовых путей развившаяся родовая деятельность с последующей амниотомией или без нее закончилась самопроизвольными родами и удовлетворительным состоянием новорожденного у 56 (98 %) из 57 женщин. У 21 (27 %) беременной после введения гигроскопических расширителей отмечено недостаточное созревание шейки матки, что потребовало дополнительного назначения антигестагенов. Из них у 19 (90 %) женщин родовая деятельность завершилась родами через естественные родовые пути без осложнений. Всего 75 (96 %) женщин после применения комплексной подготовки шейки матки к родам, включающей гигроскопические осмолярные расширители, антигестагены и амниотомию, были родоразрешены через естественные родовые пути. Представленные результаты могут стать основанием для включения гигроскопических расширителей в протокол преиндукции родов для практического использования при доношенной беременности.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серов В. Н., Сухих Г. Т. Акушерство и гинекология: клинич. рек. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа., 2014. 1024 с.
2. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Медиабюро StatusPraesens, 2011. 688 с.
3. Макарова Е. С., Павлов О. Г., Сурвилло Е. В., Евдокимова Д. В. Подготовка шейки матки к родам мифепристонем в разных дозах // Вестн. новых мед. технологий. 2015. № 3. С. 133–138.
4. Логутова Л. С. Медикаментозная подготовка к программированным родам // Эффектив. фармакотерапия. 2010. № 5. С. 70–72.
5. Talaulikar V. S., Arulkumaran S. Failed Induction of Labor: Strategies to Improve the Success Rates // Obstet Gynecol Surv. 2011. Vol. 66 (11). P. 717–728.
6. Wing D. A. Elective Induction of Labor, or Induction of Labor without a Medical Indication, is a Commonly Performed Procedure. Introduction // Clin Obstet Gynecol. 2014. Vol. 57 (2). P. 325. DOI 10.1097/GRF.0000000000000007.
7. Фомина И. В., Пономарева М. Н., Алыева А. А. Кесарево сечение у женщин с патологией органа зрения // Евраз. науч. объединение. 2017. Т. 1, № 3 (25). С. 85–86.
8. Вальц И. А., Абукеримова А. К., Шевлюкова Т. П. Перинатальные исходы беременных женщин с вегетативной дисфункцией в анамнезе // Университет. медицина Урала. 2018. Т. 4, № 3 (14). С. 5–7.
9. Полякова В. А., Шевлюкова Т. П., Кручинин Е. В., Максуюкова Е. Н., Лукашенко А. В., Мокин Е. А. Способ определения тактики терапевтического ведения пациенток с морбидным ожирением, метаболическим синдромом и гормональными нарушениями (GUNECTERPAT PRO). Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2019615851, 14.05.2019. Заявка № 2019614093 от 15.04.2019.
10. Чабанова Н. Б., Шевлюкова Т. П., Василькова Т. Н. Клинические и гормонально-метаболические ассоциации у беременных с гестационным сахарным диабетом и макросомией плода // Практич. медицина. 2018. № 6. С. 72–76.
11. Чабанова Н. Б., Матаев С. И., Василькова Т. Н., Шевлюкова Т. П., Трошина И. А. Роль алиментарных факторов и ожирения у беременных женщин в развитии акушерской и перинатальной патологии // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 4. С. 6–21.
12. Фаррахова К. Л. Течение беременности и родов у женщин старшего репродуктивного возраста // Смоленск. мед. альманах. 2018. № 2. С. 146–147.
13. Байбарина Е. Н. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в 2012 году. М., 2013. 42 с.
14. Соловьева М. В., Рычкова А. А., Гасанова С. З., Фомина И. В. Выбор методов обезболивания родов беременными в зависимости от

REFERENCES

1. Serov V. N., Sukhikh G. T. Akusherstvo i ginekologija: clinical practice guidelines. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media., 2014. 1024 p. (In Russian).
2. Radzinskii V. E. Akusherskaia agressiia. Moscow: StatusPraesens Media Bureau, 2011. 688 p. (In Russian).
3. Makarova E. S., Pavlov O. G., Survillo E. V., Evdokimova D. V. Podgotovka shejki matki k rodam mifepriстонem v raznykh dozah // Vestn. novykh med. tekhnologij. 2015. No. 3. P. 133–138. (In Russian).
4. Logutova L. S. Medical preparation for programmed childbirth // Effective pharmacotherapy. 2010. No. 5. P. 70–72. (In Russian).
5. Talaulikar V. S., Arulkumaran S. Failed Induction of Labor: Strategies to Improve the Success Rates // Obstet Gynecol Surv. 2011. Vol. 66 (11). P. 717–728.
6. Wing D. A. Elective Induction of Labor, or Induction of Labor without a Medical Indication, is a Commonly Performed Procedure. Introduction // Clin Obstet Gynecol. 2014. Vol. 57 (2). P. 325. DOI 10.1097/GRF.0000000000000007.
7. Fomina I. V., Ponomareva M. N., Alieva A. A. Cesarean Section in Women with Pathology of the Visual Organ // Eurasian Scientific Association. 2017. Vol. 1. No. 3 (25). P. 85–86. (In Russian).
8. Waltz I. A., Abukerimova A. K., Shevlyukova T. P. Perinatal Outcomes of Pregnant Women with a History of Autonomic Dysfunction // University Medicine of the Urals. 2018. Vol. 4. No. 3 (14). P. 5–7. (In Russian).
9. Polyakova V. A., Shevlyukova T. P., Kruchinin E. V., Maksyukova E. N., Lukashenok A. V., Mokin E. A. "Method for determining the tactics of therapeutic management of patients with morbid obesity, metabolic syndrome and hormonal disorders" (GUNECTERPAT PRO). Certificate of registration of the computer program RU 2019615851, 14.05.2019. Application No. 2019614093 dated 15.04.2019. (In Russian).
10. Chabanova N. B., Shevlyukova T. P., Vasilkova T. N. Clinical and hormonal-metabolic associations in pregnant women with gestational diabetes mellitus and fetal macrosomia // Practical medicine. 2018. No. 6. P. 72–76. (In Russian).
11. Chabanova N. B., Mataev S. I., Vasilkova T. N., Shevlyukova T. P., Troshina I. A. The role of alimentary factors and obesity in pregnant women in the development of obstetric and perinatal pathology // Questions of nutrition. 2017. Vol. 86. No. 4. P. 6–21. (In Russian).
12. Farrakhova K. L., Fomina I. V. The course of pregnancy and childbirth in women of older reproductive age // Smolensk. med. almanakh. 2018. No. 2. P. 146–147. (In Russian).
13. Baibarina E. N. Main indicators of the obstetric and gynecological service in 2012. Moscow, 2013. 42 p. (In Russian).
14. Solovieva M. V., Rychkova A. A., Hasanova S. Z., Fomina I. V. Choice of methods for analgesic delivery by pregnant women depending on

- психологического настроения // Молодеж. инновац. вестн. 2019. Т. 8, № 2. С. 154–156.
15. Фаткуллин И. Ф., Мунавирова А. А. Индукция родов // Мед. советник. 2014. № 5. С. 29–31.
 16. Фомина И. В., Чечулин Е. С., Марченко Р. Н., Кукарская Е. Ю. Ведение послеоперационного шва у родильниц после кесарева сечения // Университет. медицина Урала. 2018. Т. 4, № 4 (15). С. 42–44.
 17. Фомина И. В., Кукарская И. И., Шевлюкова Т. П., Легалова Т. В. Тромбоэластометрия в акушерском стационаре // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 4. С. 59.
 18. Карпова И. А., Полякова В. А., Фомина И. В., Платицын В. А., Калинин Е. П., Шевлюкова Т. П. Морфофункциональные особенности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у женщин на фоне приема 30 мкг этинилэстрадиола в сочетании с 3 мг дроспиренона // Мед. наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 4 (92). С. 140–144.
 19. Волоконцева О. В., Кашина Т. А., Фомина И. В. Управляемая баллонная тампонада матки в лечении гипотонических кровотечений в условиях акушерского стационара 3-го уровня // Молодеж. инновац. вестн. 2019. Т. 8, № 2. С. 128–130.
 20. Клыкова Е. С., Новиков Е. И., Фомина И. В. Адгезивный пельвиоперитонит: факторы риска и особенности кесарева сечения // Молодеж. инновац. вестн. 2019. Т. 8, № 2. С. 137–139.
 21. Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение: клинич. рек. М., 2015. 38 с.
 22. Баев О. Р., Румянцева В. П. Оптимизация подходов к применению мифепристона в подготовке к родам // Акушерство и гинекология. 2012. № 6. С. 69–73.
 23. Romero R., Goncalves L. F., Chaiworapongsa T. et al. Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes. Textbook of perinatal medicine / Eds. by A. Kurjak, F. Chervenak. 2nd ed. 2012. P. 1379–1393.
 24. Кан Н. Е., Санникова М. В., Амирасланов Э. Ю., Тютюнник В. Л. Клинические предикторы прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013. Т. 12, № 3. С. 12–18.
 25. Mechanical methods for induction of labour. URL: <https://extranet.who.int/rhl/fr/node/75927> (дата обращения: 15.02.2020).
- the psychological mood // Youth innovation Bulletin. 2019. Vol. 8. No. 2. P. 154–156. (In Russian).
15. Fatkullin I. F., Muravyova A. A. Induction of labor // Medical adviser. 2014. No. 5. P. 29–31. (In Russian).
 16. Fomina I. V., Chechulin E. S., Marchenko R. N., Kukarskaya E. Yu. Management of Postoperative Suture in Maternity Women after Cesarean Section // University Medicine of the Urals. 2018. Vol. 4. No. 4 (15). P. 42–44. (In Russian).
 17. Fomina I. V., Kukarskaya I. I., Shevlyukova T. P., Legalova T. V. Thromboelastometry in an Obstetric Hospital // Modern Problems of Science and Education. 2017. No. 4. P. 59. (In Russian).
 18. Karpova I. A., Polyakova V. A., Fomina I. V., Platitsyn V. A., Kalinin E. P., Shevlyukova T. P. Morphofunctional Features of Vascular-Platelet Hemostasis in Women on the Background of Receiving 30 mcg of Ethinylestradiol in Combination with 3 mg of Drospirenone // Medical Science and Education of the Urals. 2017. Vol. 18. No. 4 (92). P. 140–144. (In Russian).
 19. Volokontseva O. V., Kashina T. A., Fomina I. V. Controlled Balloon Tamponade of the Uterus in the Treatment of Hypotonic Bleeding in a Level 3 Obstetric Hospital // Youth Innovation Bulletin. 2019. Vol. 8. No. 2. P. 128–130. (In Russian).
 20. Klykova E. S., Novikov E. I., Fomina I. V. Adhesive pelvioperitonitis: risk factors and features of caesarean section // Youth innovation Bulletin. 2019. Vol. 8. No. 2. P. 137–139. (In Russian).
 21. Medikamentoznaia podgotovka sheiki matki k rodam i rodovozbuzhdenie: clinical recommendations. Moscow, 2015. 38 p. (In Russian).
 22. Baev O. R., Rumyantseva V. P. Optimization of Approaches to the Use of Mifepristone in Preparation for Childbirth // Obstetrics and Gynecology. 2012. No. 6. P. 69–73. (In Russian).
 23. Romero R., Goncalves L. F., Chaiworapongsa T. et al. Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes. Textbook of perinatal medicine / Eds. by A. Kurjak, F. Chervenak. 2nd ed. 2012. P. 1379–1393.
 24. Kan N. E., Sannikova M. V., Amiraslanov E. Yu., Tyutyunnik V. L. Clinical Predictors of Predicting Premature Rupture of Fetal Membranes // Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2013. Vol. 12. No. 3. P. 12–18. (In Russian).
 25. Mechanical methods for induction of labour. URL: <https://extranet.who.int/rhl/fr/node/75927> (accessed: 15.02.2020).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кукарская Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ; главный акушер-гинеколог Департамента здравоохранения Тюменской области; главный врач Перинатального центра, Тюмень, Россия.

ORCID: 0000-0002-8275-3553.

Author ID: 746038.

E-mail: kukarskay@mail.ru

Хасанова Валентина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ; заведующая родовым отделением, Перинатальный центр, Тюмень, Россия.

ORCID: 0000-0002-3764-5086.

Author ID: 808747.

E-mail: malofeeva-vv@yandex.ru

Кукарская Екатерина Юрьевна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Тюмень, Россия.

ORCID: 0000-0001-5787-7581.

Author ID: 1021802.

E-mail: kukarskaiaekat@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Irina I. Kukarskaya – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Critical Care Medicine with the Course of Clinical and Laboratory Diagnostics, Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University, Chief Obstetrician-Gynaecologist, Tyumen Region Health Department; Chief Medical Officer, Perinatal Center, Tyumen, Russia.

ORCID: 0000-0002-8275-3553.

Author ID: 746038.

E-mail: kukarskay@mail.ru

Valentina V. Khasanova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Critical Care Medicine with the Course of Clinical and Laboratory Diagnostics, Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University, Head, Obstetric Department, Perinatal Center, Tyumen, Russia.

ORCID: 0000-0002-3764-5086.

Author ID: 808747.

E-mail: malofeeva-vv@yandex.ru

Ekaterina Yu. Kukarskaya – Medical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

ORCID: 0000-0001-5787-7581.

Author ID: 1021802.

E-mail: kukarskaiaekat@mail.ru

«СИНДРОМ РЕМНЯ БЕЗОПАСНОСТИ» В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТРАВМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л. И. Касаткина¹, Д. А. Лежнев², А. Б. Абдураимов¹, Т. Г. Калецкая¹

¹ Филиал ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логанова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва, Россия

Цель – продемонстрировать лучевые проявления «синдрома ремня безопасности», развившегося в области молочной железы у женщин. **Материал и методы.** В исследование были включены 11 пациенток, обратившихся с различными жалобами на повреждения молочной железы, возникшие после перенесенного дорожно-транспортного происшествия. Всем пациенткам в рамках обследования были выполнены цифровая маммография с функцией томосинтеза в режиме «комбо» и мультипараметрическое ультразвуковое исследование молочных желез. В четырех случаях была проведена двуэнергетическая контрастная спектральная маммография. По результатам обследования 4 пациенткам была выполнена трепан-биопсия. **Результаты.** «Синдром ремня безопасности» вариабелен в своих лучевых проявлениях, что в некоторых случаях требует морфологической верификации, несмотря на четкую клиничко-anamnestическую связь с дорожно-транспортным происшествием.

Ключевые слова: травма, жировой некроз, маммография, двуэнергетическая контрастная спектральная маммография.

Шифр специальности: 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Автор для переписки: Лежнев Дмитрий Анатольевич, e-mail: lezhnev@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в результате дорожно-транспортных происшествий во всем мире гибнут около 1,35 миллиона человек. От 20 до 50 миллионов человек получают несмертельные травмы, многие из которых приводят к инвалидности [1]. Вопрос дорожно-транспортного травматизма на территории Российской Федерации также не теряет своей актуальности. Всего за 2019 год в России произошло 147 738 дорожно-транспортных происшествий (ДТП) [2].

В последние годы картина травмирования водителя и пассажиров салона легкового автомобиля существенно изменилась, что связано с совершенствованием эксплуатационных характеристик, в частности с внедрением систем безопасности (защиты) человека в салоне автомобиля. Применяемые в настоящее время средства защиты водителя и пассажиров позволяют существенно снизить риск получения тяжелых, в том числе и смертельных, теле-

SEAT BELT SYNDROME IN RADIO DIAGNOSIS OF BREAST INJURIES

L. I. Kasatkina¹, D. A. Lezhnev², A. B. Abduraimov¹, T. G. Kaletskaya¹

¹ Branch of the Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

The study aims to demonstrate the radiation manifestations of the seat belt syndrome that has developed in the area of the mammary gland in women. **Material and methods.** The study includes 11 patients who applied with various complaints of breast damage that appeared after a traffic accident. As part of the examination, all patients underwent digital mammography with tomosynthesis function in the combo-mode and multiparameter breast ultrasound. In four cases, dual-energy contrast-enhanced spectral mammography was performed. According to the results of the examination, four patients underwent core needle biopsy. **Results.** The seat belt syndrome is variable in its radiation manifestations, which in some cases requires morphological verification, despite a clear clinical and anamnestic relation to a traffic accident.

Keywords: injury, fat necrosis, mammography, dual-energy contrast-enhanced spectral mammography, CESM.

Code: 14.01.13 Radiology and Radiation Therapy.

Corresponding Author: Dmitry A. Lezhnev, e-mail: lezhnev@mail.ru

сных повреждений, однако и сами они практически все могут причинить различные телесные повреждения [3].

В данной статье представлены результаты обследования пациенток с травмой молочной железы, полученной в результате ДТП.

Цель – продемонстрировать лучевые проявления «синдрома ремня безопасности», развившегося в области молочной железы у женщин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 11 пациенток в возрасте от 43 лет до 71 года, обратившихся с различными жалобами на повреждения молочной желе-

зы, возникшие после перенесенного ДТП. У всех женщин при обращении было получено письменное согласие на проведение обследования и лечения. Всем пациенткам в рамках обследования были выполнены: 1) цифровая маммография (цММГ) с функцией томосинтеза в режиме «комбо»; 2) мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез: в В-режиме линейным датчиком 8-12 мГц, в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплеровского картирования (ЭДК); 3) исследование с использованием соноэластографии (СЭГ). Всем выявленным изменениям была присвоена категория по общепринятой классификации BI-RADS (табл. 1).

Таблица 1

Шкала BI-RADS (система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы)

| Категория BI-RADS | Описание категории |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BI-RADS 0 | Невозможно прийти к однозначному выводу по результатам визуализации. Необходимы дополнительные изображения или данные предыдущих исследований |
| BI-RADS 1 | Отсутствие патологических образований, нарушений архитектоники или подозрительных кальцинатов, допустимо наличие неизменных аксиллярных лимфатических узлов. Вероятность злокачественности 0 %. Показано скрининговое обследование согласно возрастной категории |
| BI-RADS 2 | Доброкачественные изменения. Показано скрининговое обследование согласно возрастной категории |
| BI-RADS 3 | Вероятнее всего доброкачественные изменения, вероятность злокачественности 0–2 %. Показано дополнительное исследование (УЗИ, прицельные снимки) и динамический контроль через 6 месяцев |
| BI-RADS 4a | Изменения, малоподозрительные на злокачественный процесс, показана морфологическая верификация. Вероятность злокачественности 2–10 % |
| BI-RADS 4b | Изменения, подозрительные на злокачественный процесс, необходима морфологическая верификация. Вероятность злокачественности 10–50 % |
| BI-RADS 4c | Изменения, крайне подозрительные на злокачественный процесс, необходима морфологическая верификация. Вероятность злокачественности 50–95 % |
| BI-RADS 5 | Достоверно злокачественные изменения. Вероятность злокачественности более 95 %. Показано проведение методик интервенционной радиологии (core-биопсия, вакуумная аспирационная или эксцизионная биопсия) с дальнейшей морфологической верификацией |
| BI-RADS 6 | Гистологически подтвержденный РМЖ. Показан контроль по назначению врача |

Четыре женщины обследованы спустя 4–6 месяцев после травмы. Для 7 пациенток срок первичного обследования после ДТП составил более 1 года. В четырех случаях была проведена двуэнергетическая контрастная спектральная маммография (CESM) с целью получения дополнительной информации о характере изменений в молочной железе. По результатам обследования 4 пациенткам была выполнена трепан-биопсия измененных тканей с последующим патоморфологическим исследованием для верификации диагноза.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом медицинской организации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 11 пациенток четверо предъявляли жалобы на узловое образование в молочной железе. При осмотре у 6 пациенток пальпировались плотные узловые образования, в 2 случаях с наличием симптома «лимонной корки», в 3 случаях с втяжением кожи над образованием. После выполнения маммографии в «комбо»-режиме были получены следующие результаты: у 2 пациенток по данным обследования патологии в молочных железах выявлено не было (BI-RADS 1), у 4 пациенток были выявлены доброкачественные изменения BI-RADS 2, у одной обследуемой изменения категоризированы как BI-RADS 3. У 1 пациент-

ки по результатам обследования были выявлены изменения BI-RADS 4a, у 3 – BI-RADS 4b. По данным УЗИ были получены следующие результаты: у 3 пациенток патологии в молочных железах выявлено не было (BI-RADS 1), у 2 пациенток были выявлены доброкачественные изменения BI-RADS 2 и у 3 – BI-RADS 3, у 2 пациенток были выявлены изменения BI-RADS 4b.

Пациенткам с выявленными категориями BI-RADS 4a и 4b были назначены дополнительные методы исследования (CESM, трепан-биопсия под УЗ- или стереотаксическим наведением).

Рентгенологические признаки синдрома «ремня безопасности» в нашем исследовании были представлены множественными олеогранулемами (в том числе с обызвествлением), участками локальной и общей асимметрии (рис. 1), участками повышенной плотности с тяжистостью по периферии и включением разнокалиберных кальцинатов (рис. 2). Стоит отметить, что все выявленные изменения проекционно соответствовали расположению ремня безопасности на теле пострадавшего (водительское или пассажирское места). Лучевые характеристики выявленных изменений представлены в таблице 2.



а



б

Рис. 1. а – томограмма правой молочной железы (64 срез) в медиолатеральной проекции, выполненной в режиме «комбо». В верхних отделах визуализируется участок общей асимметрии, представленный множественными сосудами; б – маммограмма левой молочной железы в медиолатеральной проекции – структурных изменений не выявлено

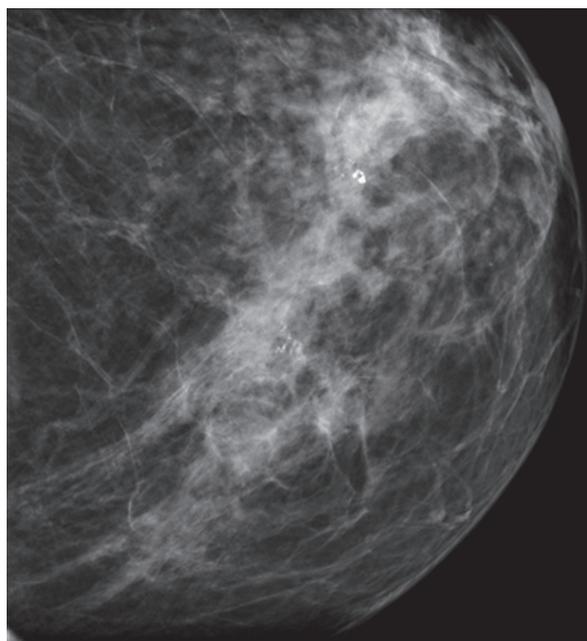


Рис. 2. Прицельная маммограмма с увеличением левой молочной железы в краниокаудальной проекции. Визуализируется участок повышенной плотности с тяжистостью по периферии и включением разнокалиберных кальцинатов

Лучевые семиотические признаки выявленных изменений по результатам маммографии

| категория BI-RADS | Лучевые признаки (сроки обследования – менее 1 года от момента ДТП) | Кол-во наблюдений | Лучевые признаки (сроки обследования – более 1 года от момента ДТП) | Кол-во наблюдений |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| BI-RADS 1 | Структурных изменений не выявлено | 1 | Структурных изменений не выявлено | 1 |
| BI-RADS 2 | Округлые образования с четкими, ровными контурами, жировой плотности (олеогранулемы); макрокальцинаты | 2 | Округлые образования с четкими, ровными контурами, жировой плотности с включением пристеночных кальцинатов (олеогранулемы с обызвествлением); макрокальцинаты | 2 |
| BI-RADS 3 | Участок очаговой асимметрии ткани | 1 | – | 0 |
| BI-RADS 4a | Участок общей асимметрии | 1 | – | 0 |
| BI-RADS 4b | – | 0 | Интенсивный участок уплотнения с перестройкой структуры по типу конвергенции и тяжестью по периферии с включением разнокалиберных кальцинатов. В 2 случаях отмечалось утолщение кожи в области поражения | 3 |

Выполнение маммографии в «комбо»-режиме способствовало улучшению визуализации участков асимметрии и рентгенологически «плотных» участков ткани молочной железы.

Посттравматические изменения по данным УЗИ (табл. 3) выглядели следующим образом: кистозные

образования (солидные гематомы, в том числе с наличием гиперэхогенных включений), диффузные гематомы, олеогранулемы, солидные образования неравномерно сниженной эхогенности с четкими, неровными контурами, имеющие коэффициент жесткости от 9 до 18 по данным СЭГ (рис. 3).

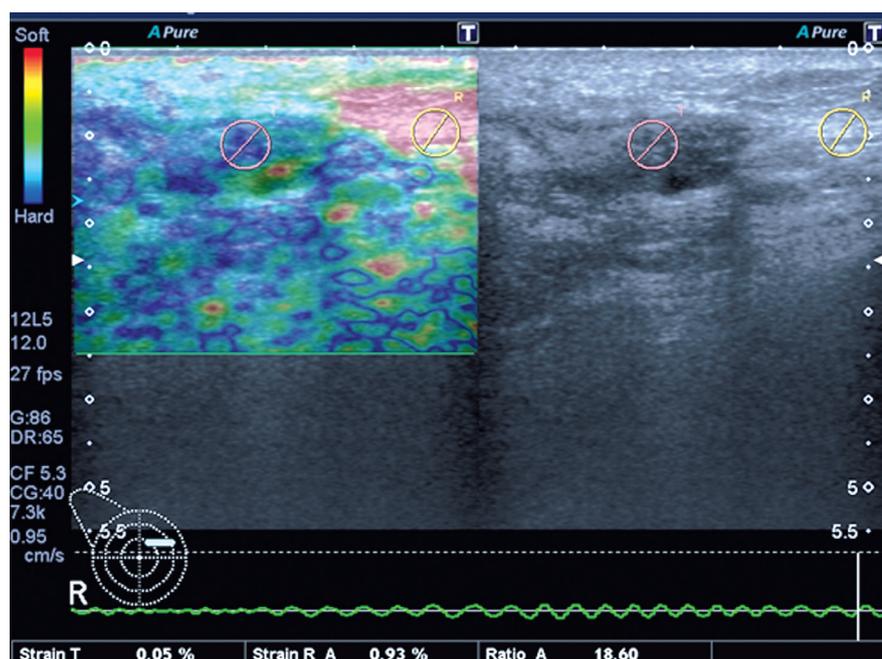


Рис. 3. Сонограмма молочной железы в режиме соноэластографии. Визуализируется солидное образование неравномерно сниженной эхогенности с четкими, неровными контурами, имеющее коэффициент жесткости 18 по данным соноэластографии (данные авторов)

Лучевые семиотические признаки выявленных изменений по результатам ультразвукового исследования

| Категория BI-RADS | Лучевые признаки (сроки обследования – менее 1 года от момента ДТП) | Кол-во наблюдений | Лучевые признаки (сроки обследования – более 1 года от момента ДТП) | Кол-во наблюдений |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| BI-RADS 1 | Структурных изменений не выявлено | 2 | Структурных изменений не выявлено | 2 |
| BI-RADS 2 | Диффузные гематомы: гетерогенные образования без четких контуров с анги/или гиперэхогенными включениями; солидные гематомы: ан- или гипоэхогенные образования с четкими контурами | 1 | Олеогранулемы (округлые гипоэхогенные узловые образования с ровными четкими контурами) | 1 |
| BI-RADS 3 | Сложные многокамерные жидкостные образования с выраженной гиперэхогенной капсулой | 1 | Гипоэхогенные неоднородные образования с четкими, ровными/неровными контурами с кистозными включениями, аваскулярные | 2 |
| BI-RADS 4b | – | 0 | Солидные образования неравномерно сниженной эхогенности с четкими, неровными контурами, имеющие коэффициент жесткости от 7 до 18 по данным СЭГ, аваскулярные. В 2 случаях отмечалось утолщение кожи в области поражения | 2 |

Лучевые проявления «синдрома ремня безопасности» различаются по данным маммографии и УЗИ. В нашем исследовании было обнаружено, что участки кальцинатов, солидные образования с нечетко выраженными краями и участки тяжистой перестройки лучше всего выявляются при маммографии. Данные рентгенологические признаки не исключают злокачественный процесс. По данным УЗИ в В-режиме признаков, указывающих на злокачественный процесс, выявлено не было. Однако при компрессионной СЭГ высокие показатели коэффициента жесткости (от 9 до 18) не позволили расценить выявленные изменения (солидные образования неравномерно сниженной эхогенности с четкими, неровными контурами) как однозначно доброкачественные.

В рамках нашего исследования, в дополнение к стандартному обследованию, пациенткам с выставленными категориями BI-RADS 4 по данным цММГ и УЗИ с целью уточнения диагноза была использована методика CESH. У двух пациенток накопления контрастного вещества не отмечалось. У двух женщин (травма получена более 1 года назад) отмечалось среднеинтенсивное накопление контрастного вещества (рис. 4).

После анализа всех полученных данных пациенткам с категориями BI-RADS 4 была выполнена трепан-биопсия зон интереса под УЗ- или стереотаксическим наведением. По результатам морфологического

заключения в 3 случаях получена картина регенераторно-воспалительного процесса (жировой некроз). В 1 случае в биоптатах ткани молочной железы среди участков жирового некроза имелись эпителиоидные клетки, крайне подозрительные по отношению к дольковому раку. Для дифференциального диагноза воспалительно-регенераторного процесса и рака молочной железы было проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. По результатам ИГХ-исследования данных о злокачественном росте не получено: в биоптатах молочной железы морфологическая картина жирового некроза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование автомобильных ремней безопасности привело к значительному сокращению количества смертельных случаев, связанных с ДТП, и появлению новой категории травм, получивших название «синдром ремня безопасности», – травма мягких тканей туловища, вызванных сдавливанием ремнем безопасности [4–6]. Травма происходит по механизму «удар-сдавление» мягких тканей между ремнем безопасности и костями грудной клетки. Это приводит к ряду травм – от гематом до отрыва молочной железы. Тяжесть повреждения молочной железы зависит от нескольких факторов, в том числе от наличия подушек безопасности в транспортном средстве, скорости движения автомобиля, возраста пациента, объема

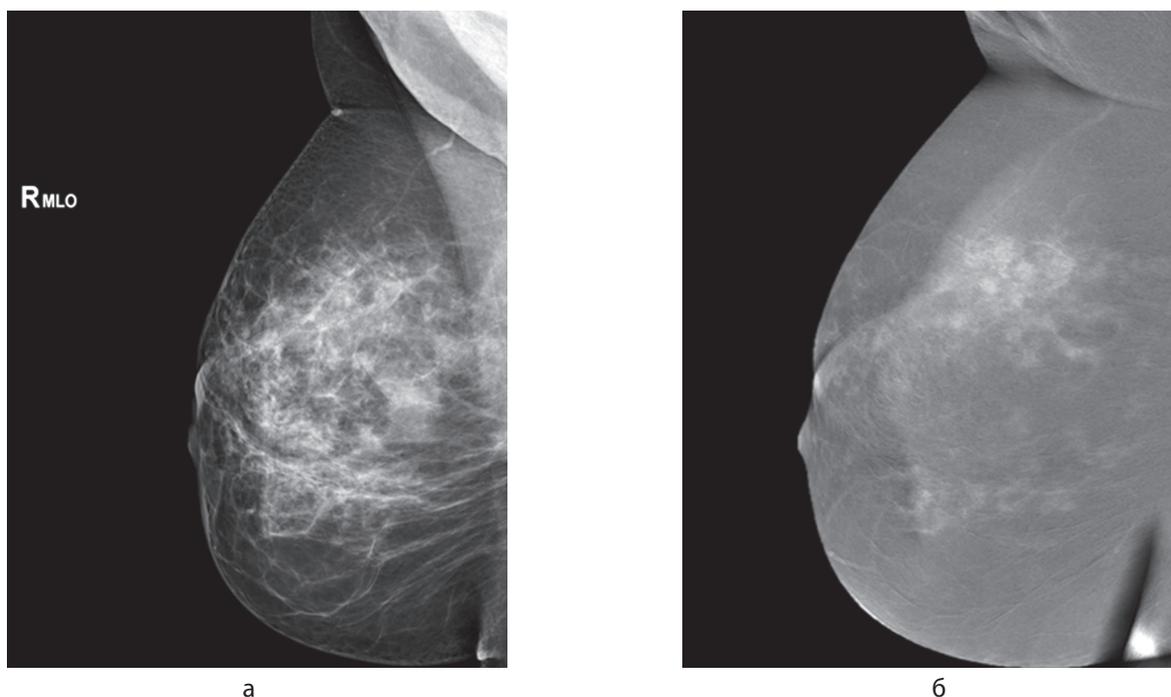


Рис. 4. Маммограммы правой молочной железы в медиолатеральной проекции; а – стандартная маммограмма. Отмечается участок повышенной плотности с перестройкой структуры по типу конвергенции; б – маммограмма в режиме контрастирования. Отмечается среднеинтенсивное накопление контрастного вещества в области патологического очага

молочной железы, а также положения пострадавшего и ремня безопасности [3, 6].

Пациенты могут предъявлять жалобы на боли, узловое образование в молочной железе, кровоподтеки, втяжение кожи вдоль линии ремня безопасности. Эти симптомы могут сохраняться спустя несколько месяцев и даже лет после полученной травмы [7].

Маммографические признаки «синдрома ремня безопасности» разнообразны: гематомы, утолщение кожи, участки асимметрии, кальцинаты, зоны повышенной плотности. По данным М. С. Mahoney [7], ультразвуковое исследование менее специфично, чем маммография, в диагностике «синдрома ремня безопасности» в молочной железе, что коррелирует с данными, полученными в нашем исследовании.

Именно полученный по результатам СЭГ высокий коэффициент жесткости (от 7 до 18) служил фактором, повышающим категорию BI-RADS.

Двуэнергетическая спектральная контрастная маммография (CESM) в настоящее время является новым способом визуализации, который может предоставить как анатомическую, так и функциональную информацию о поражении молочной железы [8], в частности позволяет оценить наличие патологического кровотока [9]. У пациенток с «синдромом ремня безопасности» среднеинтенсивное накопление контрастного вещества с большой вероятностью обусловлено воспалительно-регенераторными процессами в тканях.

Корреляция мультимодальной визуализации молочной железы с клинической картиной важна для дифференциации доброкачественных посттравматических изменений от злокачественного процесса, однако не исключает необходимость гистологической верификации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тузов А. И., Бунова О. В., Куреев В. В. Дорожно-транспортный травматизм как угроза национальной безопасности // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2018. № 12. С. 1–3.
2. Сведения о показателях состояния безопасности. URL: <http://stat.gibdd.ru/> (дата обращения: 23.01.2020).
3. Плевинский П. В. Влияние средств безопасности современного легкового автомобиля на механизм образования и морфологию телесных повреждений у водителя и пассажиров // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014. Т. 14, № 3 (47). С. 239–243.
4. Goldbach A. R., Hava S., Pascarella S. What the Radiologist Needs to Know About Breast Trauma // Contemporary Diagnostic Radiology. 2019. Vol. 42, No. 25. P. 1–7.

REFERENCES

1. Tuzov A. I. Bunova O. V. Kureyev V. V. Dorozhno-transportnyy travmatizm kak ugroza natsionalnoy bezopasnosti // Gumanitarnyye. sotsialno-ekonomicheskiye i obshchestvennyye nauki. 2018. No. 12. P. 1–3. (In Russian).
2. Svedeniya o pokazatelyakh sostoyaniya bezopasnosti. URL: <http://stat.gibdd.ru/> (accessed: 23.01.2020). (In Russian).
3. Plevinskij P. V. Vliyaniye sredstv bezopasnosti sovremennogo legkovogo avtomobilya na mekhanizm obrazovaniya i morfologiyu telesnykh povrezhdeniy u voditelya i passazhirov // Aktualni problemi suchasnoi meditsini: Visnik ukrainskoi medichnoi stomatologichnoi akademii. 2014. Vol. 14, No. 3 (47). P. 239–243. (In Russian).
4. Goldbach A. R., Hava S., Pascarella S. What the Radiologist Needs to Know About Breast Trauma // Contemporary Diagnostic Radiology. 2019. Vol. 42, No. 25. P. 1–7.

5. Iov T., Damian S. I., David S. M. et al. Injuries Caused by the Safety Belts of Vehicles // International Journal of Medical Dentistry. 2018. Vol. 22, No. 3. P. 223–228.
6. Song C. T., Teo I., Song C. Systematic Review of Seat-Belt Trauma to the Female Breast: a New Diagnosis and Management Classification // Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. 2015. Vol. 68, No. 3. P. 382–389.
7. Mahoney M. C., Ingram A. D. Breast Emergencies: Types, Imaging Features, and Management // American Journal of Roentgenology. 2014. Vol. 202, No. 4. P. W390–W399.
8. Yasin R., El Ghany E. A. BIRADS 4 Breast Lesions: Comparison of Contrast-Enhanced Spectral Mammography and Contrast-Enhanced MRI // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2019. Vol. 50, No. 1. P. 34.
9. Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Мазо М. Л., Прокопенко С. П., Якобс О. Э. Контрастная двуэнергетическая спектральная маммография: обзор // Research'n Practical Medicine Journal. 2015. Т. 2, № 4. С. 82–86.
5. Iov T., Damian S. I., David S. M. et al. Injuries Caused by the Safety Belts of Vehicles // International Journal of Medical Dentistry. 2018. Vol. 22, No. 3. P. 223–228.
6. Song C. T., Teo I., Song C. Systematic Review of Seat-Belt Trauma to the Female Breast: a New Diagnosis and Management Classification // Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. 2015. Vol. 68, No. 3. P. 382–389.
7. Mahoney M. C., Ingram A. D. Breast Emergencies: Types, Imaging Features, and Management // American Journal of Roentgenology. 2014. Vol. 202, No. 4. P. W390–W399.
8. Yasin R., El Ghany E. A. BIRADS 4 Breast Lesions: Comparison of Contrast-Enhanced Spectral Mammography and Contrast-Enhanced MRI // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2019. Vol. 50, No. 1. P. 34.
9. Rozhkova N. I., Burdina I. I., Zapirova S. B., Mazo M. L., Prokopenko S. P., Iakobs O. E. Kontrastnaya duenergeticheskaya spektralnaya mammografiya: obzor // Research'n Practical Medicine Journal. 2015. Vol. 2. No. 4. P. 82–86.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Касаткина Лариса Изосимовна – заведующая отделением диагностики и лечения заболеваний молочной железы и репродуктивной системы № 2, филиал ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0002-9902-9449.

E-mail: l2490193@mail.ru

Лежнев Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0002-7163-2553.

E-mail: lezhnevdm@mail.ru

Абдураимов Адхамжон Бахтиерович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности, руководитель филиала ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0002-2893-827.

E-mail: a.abduraimov@mknc.ru

Калецкая Тамара Геннадьевна – врач-онколог отделения диагностики и лечения заболеваний молочной железы и репродуктивной системы № 2, филиал ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0002-5409-0932.

E-mail: tkaletskaya@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Larisa I. Kasatkina – Head, Department of the Diagnosis and Treatment of the Breast and Reproductive System Diseases No. 2, Branch of the Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0002-9902-9449.

E-mail: l2490193@mail.ru

Dmitry A. Lezhnev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Radiology, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0002-7163-2553.

E-mail: lezhnevdm@mail.ru

Adhamjon B. Abduraimov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Deputy Director for Educational Activities, Head, Branch of the Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0002-2893-827.

E-mail: a.abduraimov@mknc.ru

Tamara G. Kaletskaya – Oncologist, Department of the Diagnosis and Treatment of the Breast and Reproductive System Diseases No. 2, Branch of the Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0002-5409-0932.

E-mail: tkaletskaya@mail.ru

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИШЛОГО И КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СРЕДНЕГО ПРИОБЬЯ

О. А. Байтрак, В. В. Мещеряков, Т. М. Сомова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – разработка норм артериального давления для детей и подростков ханты и их сравнение с показателями пришлого населения и общепризнанными нормативами. **Материал и методы.** Проведено сплошное когортное одномоментное сравнительное исследование. Выполнены измерение и оценка артериального давления у 2 431 ребенка ханты. Все они были рождены на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, имели возрастные границы от 6 до 17 лет, I–II группу здоровья. Обследование проводилось во время диспансеризации в школах Сургута и Сургутского района, его результаты подвергались математической обработке с формированием центильных таблиц с учетом пола, возраста и роста. Полученные данные сопоставлены с показателями пришлого населения и стандартами, представленными в российских клинических рекомендациях. **Результаты.** Выявлены более низкие показатели нормативов артериального давления у детей и подростков ханты. Применение норм артериального давления, включенных в российские клинические рекомендации, а также региональных норм, разработанных для пришлого населения ХМАО-Югры, может стать причиной гиподиагностики артериальной гипертензии у ханты.

Ключевые слова: артериальное давление, дети, подростки, этнические особенности.

Шифр специальности: 14.01.08 Педиатрия.

Автор для переписки: Мещеряков Виталий Витальевич, e-mail: maryvitaly@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Первое ранговое место в структуре заболеваемости и смертности в РФ занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых артериальная

гипертензия (АГ) является самой распространенной патологией [1–2]. Доказано, что истоки АГ у взрослых следует искать в детском возрасте [1].

COMPARATIVE ANALYSIS OF INDICATORS OF BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF FOREIGN AND INDIGENOUS POPULATION IN THE MIDDLE PRIOBYE

O. A. Baitrak, V. V. Meshcheryakov, T. M. Somova

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to develop blood pressure standards for children and adolescents of the ethnic Khanty and their comparative analysis with indicators of newcomers and generally accepted standards. **Material and methods.** A continuous cohort simultaneous comparative study is conducted. The measurement and assessment of blood pressure of 2 431 ethnic Khanty children are performed. These children (from 6 to 17 years old) are born on the territory of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra and have the health group I or II. The survey is conducted during the medical examination in the schools of Surgut and the Surgut Region. The results are subjected to mathematical processing with the formation of centile tables taking into account gender, age, and height. A comparative analysis of the obtained data with the indicators of the foreign population and the standards presented in the Russian clinical guidelines is carried out. **Results.** The lower indicators of blood pressure in children of the ethnic Khanty are revealed. The use of blood pressure standards presented in the Russian clinical guidelines and developed standards for the foreign population can be the cause of the under-diagnosis of arterial hypertension in the Khanty.

Keywords: blood pressure, children, adolescents, ethnic characteristics.

Code: 14.01.08 Pediatrics.

Corresponding Author: Vitaly V. Meshcheryakov, e-mail: maryvitaly@yandex.ru

Структура кардиоваскулярной патологии у детей и подростков за последние 40 лет претерпела значительные изменения, в основном за счет роста распространенности ССЗ неревматического происхождения. При оценке данных популяционных исследований, проводимых отечественными учеными, АГ отмечена у 2,4–18 % детей и подростков, такой диапазон складывается в зависимости от избранных критериев, в частности возраста и роста пациента. Рост числа лиц подросткового возраста, страдающих ожирением, также способствует повышению распространенности АГ [3]. Известно, что в 40–65 % случаев АГ у детей переходит во взрослый возраст с тенденцией к прогрессированию [3]. Описанные факты свидетельствуют об актуальности ранней диагностики АГ в детском и подростковом возрасте.

В основе диагностики АГ лежат правильное измерение и оценка артериального давления (АД). В клинических условиях принято оценивать систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД соответственно). САД – это давление крови в период систолы, во время которой сокращаются желудочки сердца. Крупные сосуды и аорта растягиваются, и в это время происходит повышение давления внутри них. Во время диастолы давление крови (ДАД) постепенно падает внутри аорты. Принято считать пульсовым АД разницу между САД и ДАД [4].

Аускультативный метод определения АД, предложенный Н. С. Коротковым еще в 1905 г., и в настоящее время остается стандартным в широкой клинической практике, несмотря на появление полуавтоматических и автоматических осциллометрических или ультразвуковых аппаратов, рекомендованных к применению и в домашних условиях. Осциллометрический метод в клинической практике используется также при суточном мониторинге АД. В настоящее время нормативы АД для его оценки при разовых, в т. ч. массовых, исследованиях основаны на использовании аускультативного метода [4]. Для диагностики целого спектра заболеваний и контроля эффективности терапии необходимо тщательно соблюдать правила применения методики измерения АД [1, 4].

Оценка производится по более высокому показателю АД в случае, если показания систолического и диастолического уровня АД находятся в разных категориях [2, 4, 5].

Характер результата взаимодействия факторов социальной и физической среды и населения имеет свои особенности в различных регионах Российской Федерации, что, несомненно, влияет на здоровье людей. Оценить естественную динамику уровня состояния здоровья населения стало возможным благодаря регулярным выборочным исследованиям его отдельных групп. После сравнительного анализа степени и характера изменений можно запланировать объем и направление профилактических мероприятий в конкретном регионе. Чаще всего повышение АД в подростковом возрасте связано с половым созреванием индивидуума и физиологическим ростом [4].

В нашей стране пока недостаточно изучена распространенность АГ у детей, но исследования в этой области доказывают увеличение частоты встречаемости данной патологии. Так, например, в Оренбурге в 11,2 % случаев установлена прямая зависимость АГ от возраста при достижении максимума в подростковом периоде [6]. При оценке распространенности

в Красноярском крае высокого уровня АД в детском возрасте данная патология выявлена у 8,7 %, при этом АГ – лишь у 3,0 %, самые высокие цифры выявлены в крупных промышленных городах [3].

К коренным малочисленным народам Крайнего Севера (КМНС) относят ханты, которые составляют основную долю данной когорты населения ХМАО-Югры. Комплексная и индивидуальная оценка состояния здоровья невозможна без ориентации на нормативные показатели, прежде всего те, которые используются во время проведения медицинских осмотров для индивидуальной и популяционной оценки состояния здоровья и диагностики его отклонений. В первую очередь проводится анализ параметров и темпов физического и полового развития, а также уровня АД [4, 5, 7].

С помощью сравнительного анализа стандартов оценки физического развития установлено, что у ханты показатели роста, массы тела и индекса массы тела статистически значимо меньше во всех возрастных группах при их сопоставлении с показателями пришлого населения Среднего Приобья, поэтому и возникла необходимость разработки нормативов АД для детей и подростков данной национальности [2, 4, 5, 7]. Это обусловлено прямым влиянием роста на показатели (и нормативы) АД: дети и подростки одного возраста должны иметь различные нормы АД, что подтверждается опубликованным нами исследованием гемодинамического удара (ГУ) в сосудистой системе [2].

Цель – разработка норм АД для детей и подростков ханты, сопоставление этих норм с показателями у детей того же возраста пришлого населения и общепризнанными нормативами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведены сплошное когортное одномоментное сравнительное исследование (измерение аускультативным методом) [8] и анализ показателей данных АД у 2 431 детей и подростков ханты в возрасте от 6 до 17 лет, обучающихся в 1–11 классах общеобразовательных школ Сургута и Сургутского района. Критерии включения: дети и подростки в возрасте 6–17 лет обо-его пола; национальность – ханты по отцу и матери; I–II группы здоровья. Измерение АД проводилось во время диспансеризации в первой половине дня.

В результате проведенной работы составлены центильные таблицы для оценки АД КМНС Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Проводилось сопоставление полученных норм с разработанными Т. М. Сомовой нормативами АД для пришлого населения ХМАО-Югры [2] и зарубежными национальными нормативами [5], включенными в российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике АГ у детей и подростков [4]. Наличие исходных показателей АД у пришлого населения и ханты позволило определить статистическую значимость различий между ними по 95-му перцентилю САД и ДАД в каждой возрастной группе у мальчиков и девочек методом Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение в исследуемой группе 2 431 ребенка детского и подросткового возраста по гендерно-му признаку характеризовалось преобладанием лиц

мужского пола: мальчиков – 1 291 (53,1 %), девочек – 1 140 (46,9 %), что соответствует гендерной структуре детского населения в целом. Индивидуально ка-

ждому ребенку проводилось измерение АД методом Н. С. Короткова. В результате были сформированы таблицы стандартов оценки АД (табл. 1–4).

Таблица 1

Отрезные точки 90 % и 95 % распределения систолического артериального давления у девочек ханты 6–17 лет

| Возраст (лет) | Перцентили АД | Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.) | | | | | | |
|---------------|---------------|--------------------------------------------------|------|------|------|------|------|-------|
| | | Перцентили роста | | | | | | |
| | | 5-й | 10-й | 25-й | 50-й | 75-й | 90-й | 95-й |
| 6 | 90-й | 93 | 95 | 98 | 100 | 102 | 104 | 105 |
| | 95-й | 95 | 97 | 99 | 101 | 104 | 105 | 107 |
| 7 | 90-й | 94 | 97 | 99 | 101 | 105 | 107 | 108 |
| | 95-й | 95 | 98 | 100 | 103 | 106 | 108 | 109 |
| 8 | 90-й | 95 | 97 | 101 | 102 | 103 | 106 | 108 |
| | 95-й | 97 | 99 | 103 | 104 | 105 | 108 | 110 |
| 9 | 90-й | 95 | 99 | 102 | 104 | 105 | 107 | 110 |
| | 95-й | 97 | 100 | 103 | 105 | 107 | 108 | 112 |
| 10 | 90-й | 96 | 100 | 102 | 104 | 106 | 108 | 111 |
| | 95-й | 98 | 102 | 104 | 106 | 108 | 110 | 113 |
| 11 | 90-й | 97 | 101 | 104 | 106 | 107 | 109 | 112 |
| | 95-й | 99 | 103 | 106 | 107 | 109 | 111 | 114 |
| 12 | 90-й | 98 | 102 | 105 | 108 | 110 | 111 | 114 |
| | 95-й | 100 | 104 | 107 | 110 | 112 | 113 | 116 |
| 13 | 90-й | 102 | 105 | 108 | 111 | 113 | 115 | 118 |
| | 95-й | 104 | 108 | 110 | 114 | 116 | 117 | 120 |
| 14 | 90-й | 103 | 107 | 111 | 113 | 115 | 118 | 121 |
| | 95-й | 105 | 109 | 113 | 115 | 117 | 120 | 124 |
| 15 | 90-й | 106 | 110 | 112 | 114 | 118 | 119 | 123,6 |
| | 95-й | 108 | 112 | 114 | 117 | 121 | 122 | 124 |
| 16 | 90-й | 108 | 111 | 114 | 117 | 120 | 123 | 126 |
| | 95-й | 110 | 113 | 116 | 119 | 122 | 125 | 128 |
| 17 | 90-й | 111 | 113 | 116 | 119 | 123 | 125 | 128 |
| | 95-й | 114 | 116 | 119 | 122 | 126 | 128 | 130 |

Отрезные точки 90 % и 95 % распределения диастолического артериального давления у девочек ханты 6–17 лет

| Возраст (лет) | Перцентили АД | Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.) | | | | | | |
|---------------|---------------|---------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| | | Перцентили роста | | | | | | |
| | | 5-й | 10-й | 25-й | 50-й | 75-й | 90-й | 95-й |
| 6 | 90-й | 56 | 58 | 60 | 60 | 61 | 62 | 63 |
| | 95-й | 57 | 59 | 61 | 61 | 62 | 63 | 64 |
| 7 | 90-й | 57 | 58 | 61 | 63 | 64 | 65 | 66 |
| | 95-й | 58 | 59 | 62 | 64 | 65 | 66 | 67 |
| 8 | 90-й | 59 | 61 | 61 | 62 | 64 | 66 | 67 |
| | 95-й | 61 | 63 | 64 | 64 | 65 | 67 | 68 |
| 9 | 90-й | 61 | 63 | 65 | 66 | 67 | 68 | 69 |
| | 95-й | 62 | 65 | 66 | 67 | 68 | 69 | 70 |
| 10 | 90-й | 62 | 63 | 64 | 66 | 67 | 68 | 70 |
| | 95-й | 63 | 64 | 66 | 68 | 68 | 69 | 71 |
| 11 | 90-й | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 | 69 | 71 |
| | 95-й | 65 | 66 | 67 | 69 | 70 | 71 | 72 |
| 12 | 90-й | 65 | 67 | 68 | 69 | 70 | 71 | 72 |
| | 95-й | 67 | 69 | 70 | 71 | 72 | 73 | 74 |
| 13 | 90-й | 67 | 68 | 70 | 71 | 72 | 74 | 75 |
| | 95-й | 69 | 69 | 72 | 72 | 73 | 75 | 77 |
| 14 | 90-й | 68 | 69 | 70 | 71 | 72 | 74 | 75 |
| | 95-й | 70 | 71 | 72 | 73 | 75 | 77 | 78 |
| 15 | 90-й | 69 | 71 | 73 | 74 | 75 | 76 | 78 |
| | 95-й | 71 | 73 | 75 | 76 | 77 | 78 | 80 |
| 16 | 90-й | 70 | 71 | 72 | 74 | 76 | 77 | 79 |
| | 95-й | 72 | 73 | 74 | 76 | 78 | 79 | 81 |
| 17 | 90-й | 72 | 74 | 75 | 76 | 78 | 80 | 82 |
| | 95-й | 75 | 76 | 77 | 79 | 80 | 82 | 85 |

Таблица 3

Отрезные точки 90 % и 95 % распределения систолического артериального давления у мальчиков ханты 6–17 лет

| Возраст (лет) | Перцентили АД | Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.) | | | | | | |
|---------------|---------------|--------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| | | Перцентили роста | | | | | | |
| | | 5-й | 10-й | 25-й | 50-й | 75-й | 90-й | 95-й |
| 6 | 90-й | 88 | 91 | 95 | 98 | 100 | 102 | 106 |
| | 95-й | 89 | 91 | 95 | 98 | 100 | 103 | 107 |

| | | | | | | | | |
|----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 7 | 90-й | 95 | 98 | 100 | 101 | 104 | 105 | 107 |
| | 95-й | 96 | 99 | 101 | 103 | 106 | 106 | 108 |
| 8 | 90-й | 96 | 99 | 101 | 103 | 106 | 108 | 111 |
| | 95-й | 98 | 101 | 103 | 105 | 108 | 110 | 114 |
| 9 | 90-й | 98 | 100 | 103 | 105 | 108 | 111 | 113 |
| | 95-й | 100 | 102 | 105 | 107 | 110 | 113 | 115 |
| 10 | 90-й | 99 | 102 | 106 | 108 | 111 | 113 | 115 |
| | 95-й | 101 | 104 | 108 | 111 | 113 | 115 | 117 |
| 11 | 90-й | 100 | 105 | 107 | 110 | 113 | 115 | 118 |
| | 95-й | 102 | 108 | 109 | 112 | 115 | 117 | 120 |
| 12 | 90-й | 101 | 105 | 108 | 111 | 114 | 116 | 119 |
| | 95-й | 103 | 107 | 110 | 113 | 116 | 118 | 121 |
| 13 | 90-й | 102 | 107 | 109 | 112 | 115 | 119 | 121 |
| | 95-й | 104 | 109 | 112 | 114 | 118 | 118 | 124 |
| 14 | 90-й | 104 | 108 | 112 | 114 | 117 | 120 | 124 |
| | 95-й | 107 | 111 | 115 | 117 | 120 | 123 | 127 |
| 15 | 90-й | 108 | 111 | 114 | 118 | 122 | 125 | 127 |
| | 95-й | 111 | 114 | 117 | 122 | 126 | 128 | 130 |
| 16 | 90-й | 111 | 114 | 118 | 120 | 123 | 126 | 128 |
| | 95-й | 113 | 116 | 121 | 123 | 126 | 129 | 131 |
| 17 | 90-й | 112 | 114 | 116 | 121 | 124 | 127 | 129 |
| | 95-й | 116 | 118 | 120 | 125 | 128 | 131 | 133 |

Таблица 4

Отрезные точки 90 % и 95 % распределения диастолического артериального давления у мальчиков ханты 6–17 лет

| Возраст (лет) | Перцентили АД | Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.) | | | | | | |
|---------------|---------------|---------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| | | Перцентили роста | | | | | | |
| | | 5-й | 10-й | 25-й | 50-й | 75-й | 90-й | 95-й |
| 6 | 90-й | 52 | 53 | 54 | 56 | 57 | 58 | 63 |
| | 95-й | 53 | 54 | 55 | 57 | 58 | 60 | 65 |
| 7 | 90-й | 55 | 57 | 58 | 59 | 61 | 63 | 65 |
| | 95-й | 57 | 59 | 60 | 61 | 63 | 65 | 67 |
| 8 | 90-й | 58 | 62 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 |
| | 95-й | 60 | 64 | 64 | 65 | 66 | 67 | 68 |
| 9 | 90-й | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 |
| | 95-й | 62 | 64 | 65 | 66 | 66 | 67 | 69 |

| | | | | | | | | |
|----|------|----|----|----|----|----|----|----|
| 10 | 90-й | 62 | 64 | 65 | 66 | 68 | 69 | 71 |
| | 95-й | 64 | 66 | 67 | 68 | 70 | 71 | 73 |
| 11 | 90-й | 63 | 65 | 66 | 67 | 69 | 70 | 72 |
| | 95-й | 66 | 67 | 68 | 70 | 72 | 73 | 74 |
| 12 | 90-й | 64 | 67 | 68 | 69 | 70 | 72 | 73 |
| | 95-й | 67 | 69 | 70 | 71 | 72 | 74 | 75 |
| 13 | 90-й | 65 | 70 | 69 | 71 | 72 | 73 | 74 |
| | 95-й | 67 | 72 | 71 | 73 | 74 | 75 | 76 |
| 14 | 90-й | 67 | 68 | 70 | 72 | 73 | 74 | 76 |
| | 95-й | 69 | 70 | 72 | 74 | 75 | 76 | 78 |
| 15 | 90-й | 68 | 70 | 71 | 73 | 75 | 76 | 77 |
| | 95-й | 71 | 72 | 73 | 76 | 77 | 79 | 80 |
| 16 | 90-й | 69 | 72 | 74 | 76 | 77 | 79 | 81 |
| | 95-й | 71 | 75 | 77 | 80 | 80 | 82 | 84 |
| 17 | 90-й | 70 | 72 | 74 | 76 | 78 | 80 | 82 |
| | 95-й | 73 | 75 | 78 | 80 | 81 | 83 | 85 |

Далее был проведен сравнительный анализ полученных показателей отрезных точек 95-го перцентиле распределения САД и ДАД у детей ханты, пришлое населения ХМАО-Югры и национальных зарубежных нормативов, включенных в российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике АГ в виде стандартов оценки уровня АД у детей с учетом возраста, пола и роста [2, 4, 5, 7]. Его результаты представлены на рис. 1–2. Разница отрезных точек САД и ДАД как у девочек, так и у мальчиков ханты наглядно демонстрирует смещение в сторону более низких показателей.

Различия между ханты и пришлое население оказались статистически значимыми для всех возрастных групп как у мальчиков, так и у девочек ($p < 0,05$ во всех случаях, метод Манна – Уитни).

Установленную закономерность можно связать с комплексом факторов, определяющих этнические особенности ханты, условия жизни и питания, а также с климато-географическими особенностями Среднего Приобья. Наиболее важными, с нашей точки зрения, являются особенности физического развития детей и подростков ханты. Из всех показателей физического развития наибольшее влияние на уровень АД оказывает рост. В структуре САД важное значение имеет гемодинамический удар (ГУ), возникающий при каждом пульсовом притоке крови при пережатии плечевой артерии воздушной манжетой. ГУ является аналогом гидравлического удара. В ранних исследованиях нами показано, что возникающий в сосудистой системе при пережатии ее манжетой ГУ является непрямым, т. е. зависит в основном от расстояния от корня аорты до проксимальной части манжеты по ходу сосудов (в гидравлике – от насоса до задвижки): чем больше это

расстояние (т. е. рост), тем больше ГУ, а следовательно, и САД [7]. ДАД вторично зависит и от САД, поэтому при более высоком ГУ повышается и ДАД, поэтому в одном и том же возрастном периоде у человека более высокого роста нормы АД должны быть выше, чем при низком росте.

Установлено, что ханты характеризуются в целом более низким ростом по сравнению с пришлое населением [7], с чем можно связать и более низкие показатели у них норм АД.

Разработка региональных норм АД для ханты имеет важное практическое значение. Применение для них норм АД, установленных для пришлое населения, а тем более зарубежных национальных стандартов может стать причиной гиподиагностики АГ, особенно при росте ниже среднего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для объективизации оценки показателей АД следует учитывать этническую принадлежность детей и подростков. Для своевременной и качественной диагностики АГ у детей и подростков ханты необходимо использовать разработанные для них нормативные показатели АД в виде центильных таблиц. Применение рекомендованных для РФ норм, разработанных за рубежом, а также региональных норм АД для пришлое населения, является причиной гиподиагностики АГ у детей и подростков данной национальности.

Разработанные нормы АД для детей и подростков ханты рекомендуются для использования в широкой клинической практике, в том числе при диспансерных осмотрах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

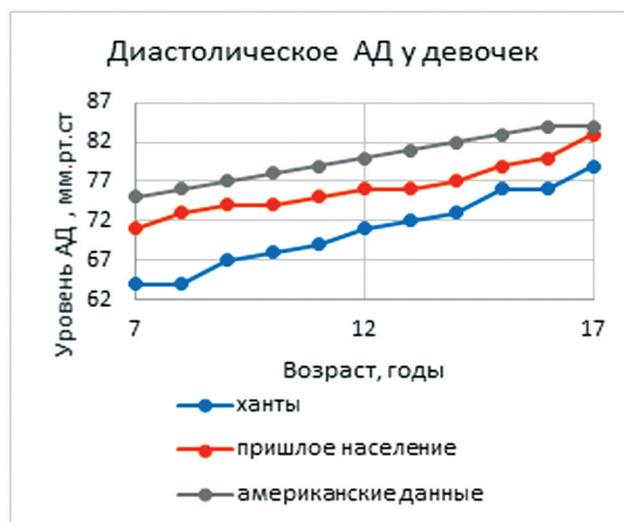
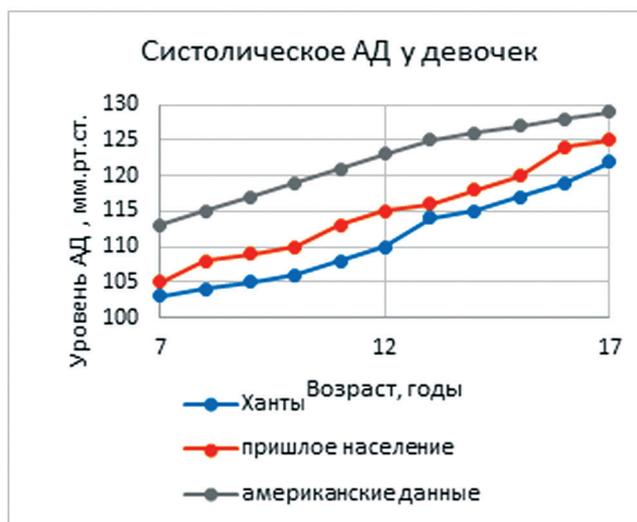


Рис. 1. Показатели отрезных точек 95-го перцентиля распределения систолического и диастолического артериального давления у девочек ханты, пришлого населения и в национальных зарубежных нормативах

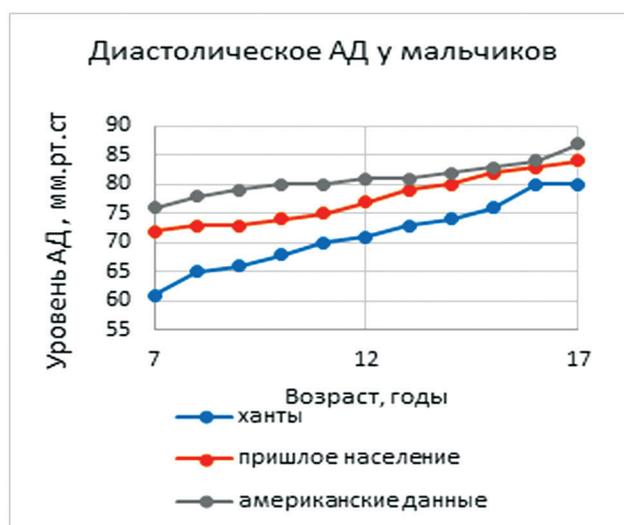
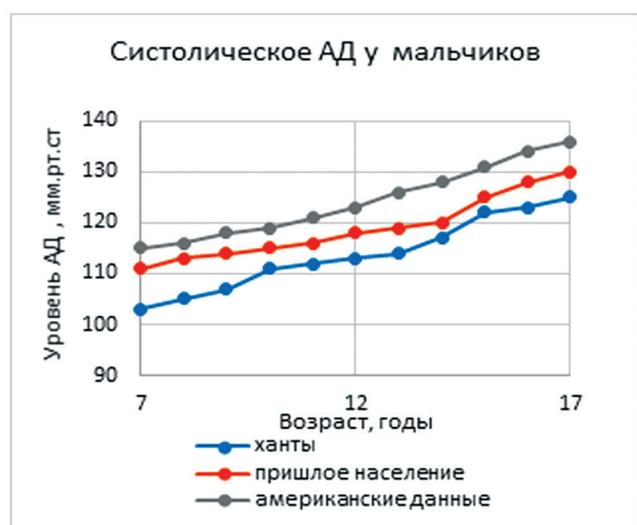


Рис. 2. Показатели отрезных точек 95-го перцентиля распределения систолического и диастолического артериального давления у мальчиков ханты, пришлого населения и в национальных зарубежных нормативах

ЛИТЕРАТУРА

1. Кардангушева А. М., Эльгарова Л. В., Эльгаров А. А. Результат многолетних популяционных исследований артериального давления у детей и подростков Кабардино-Балкарии // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2013. № 5. С. 140–144.
2. Сомова Т. М., Мещеряков В. В. Оценка артериального давления у детей и подростков: роль фактора роста и обоснование разработки региональных норм // Вопросы диагностики в педиатрии. 2012. № 5. С. 36–41.
3. Емельянчик Е. Ю. Региональные особенности артериальной гипертензии у школьников Красноярского края // Детская больница. 2005. № 4. С. 18–20.
4. Артериальная гипертензия у детей и подростков: клинич. рекомендации. М.: Ассоциация детск. кардиологов; Союз педиатров России, 2016. 56 с.
5. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents // Pediatrics. 2004. No. 114. P. 555–576.

REFERENCES

1. Kardangusheva A. M., Elgarova L. V., Elgarov A. A. Rezultaty mnogoletnih populyatsionnyh issledovaniy arterialnogo davleniya u detey i podrostkov Kabardino-Balkarii. // Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. 2013. No. 5. P. 140–144. (In Russian).
2. Somova T. M., Meshcheryakov V. V. Otsenka arterialnogo davleniya u detey i podrostkov: rol faktora rosta i obosnovaniya razrabotki regionalnyh norm // Voprosy diagnostiki v peiatrii. 2012. No. 5. P. 36–41. (In Russian).
3. Emelyanchik E. Yu. Regionalnye osobennosti arterialnoy gipertenzii u schkolnikov Krasnoyarskogo kraya // Detskaya bolnitsa. 2005. No. 4. P. 18–20. (In Russian).
4. Arterial'naya gipertenziya u detey: klinicheskiye rekomendatsii. Moscow: Assotsiatsiya detskih kardiologov; Soyuz pediatrov Rossii, 2016. 56 p. (In Russian).
5. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents // Pediatrics. 2004. No. 114. P. 555–576.

6. Гнусаев С. Ф., Иванов Д. А., Яковлев Б. Н. Выявление артериальной гипертензии у детей и подростков // Сиб. мед. журн. 2005. № 4. С. 73–75.
7. Байтрак О. А., Мещеряков В. В. Сравнительная характеристика нормативов физического развития детей и подростков этнических хантов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2018. № 4. С. 178.
8. Манвелов Л. С., Кадыков А. В. Артериальное давление и техника его измерения // Рос. мед. журн. 2015. № 1. С. 49–51.
6. Gnusajev S. F. Vyevlenie arterialnoy gipertenzii u detey i podrostkov // Sibirskiy meditchinskiy zhurnal. 2005. No. 4. P. 73–75. (In Russian).
7. Baytrak O. A., Meshcheryakov V. V. Sravnitel'naya harakteristika normativov fizicheskogo razvitiya detey i podrostkov etnicheskikh hantov // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2018. No. 4. P. 178. (In Russian).
8. Manvelov L. S., Kadyrov A. V. Arterialnoe davlenie i tehnik ego izmereniya // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2015. No. 1. P. 49–51. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Байтрак Ольга Алексеевна – аспирант кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: voa-88@mail.ru

Мещеряков Виталий Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-6875-7358.

SPIN-код автора: 2032-9578.

E-mail: maryvitaly@yandex.ru

Сомова Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: tatyana_somova@bk.ru

ABOUT THE AUTHORS

Olga A. Baitrak – Postgraduate, Children's Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: voa-88@mail.ru

Vitaly V. Meshcheryakov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Children's Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-6875-7358.

SPIN: 2032-9578.

E-mail: maryvitaly@yandex.ru

Tatyana M. Somova – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer, Children's Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: tatyana_somova@bk.ru

ЦЕРВИКОВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН СО СПОНТАННЫМИ СВЕРХРАННИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

В. Ф. Долгушина, М. В. Асташкина, Ю. А. Семенов, И. В. Курносенко
Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ,
Челябинск, Россия

Цель – сравнить частоту и формы цервиковагинальных инфекций у женщин со спонтанными сверхранными преждевременными родами, начавшимися с развития регулярной родовой деятельности или преждевременного разрыва плодных оболочек. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный сравнительный анализ 10 201 родов в Областном перинатальном центре г. Челябинска за период 2017–2018 гг., сопоставлены частота и форма цервиковагинальных инфекций у женщин со сверхранными преждевременными родами, начавшимися с регулярной родовой деятельности или преждевременного разрыва плодных оболочек. **Результаты.** У всех женщин со спонтанными сверхранными преждевременными родами были выявлены цервикальные и вагинальные инфекции. При этом в группе, где роды начались с развития родовой деятельности, статистически чаще были установлены воспалительные заболевания нижнего отдела репродуктивного тракта в виде вагинита и цервицита, тогда как в группе у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек статистически чаще выявлялись дисбиотические процессы.

Ключевые слова: беременность, сверхранные преждевременные роды, цервиковагинальные инфекции.

Шифр специальности: 14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Асташкина Марина Владимировна, e-mail: astashkina-marina83@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее актуальных проблем практического акушерства и неонатологии остаются преждевременные роды, так как именно они определяют уровень перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. Частота преждевременных родов

не имеет тенденции к снижению и составляет в России в среднем от 5 до 10 %, а в различных регионах – от 6 до 15 % случаев [1–3].

Особого внимания заслуживают сверхранные преждевременные роды, доля которых невелика

CERVICOVAGINAL INFECTIONS IN WOMEN WITH SPONTANEOUS EXTREMELY PREMATURE BIRTH

V. F. Dolgushina, M. V. Astashkina, Yu. A. Semenov, I. V. Kurnosenko
South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

The study aims to compare the frequency and forms of cervicovaginal infections in women with spontaneous extremely preterm labor that began with the development of regular labor or premature rupture of the fetal membrane. **Material and methods.** A retrospective comparative analysis of 10 201 births in the Regional Perinatal Center of Chelyabinsk for the period 2017–2018 is conducted. The frequency and form of cervicovaginal infections in women with extremely premature births that began with regular labor or premature rupture of the fetal membrane are compared. **Results.** Cervical and vaginal infections are diagnosed in all women with spontaneous extremely preterm birth. At the same time, in the group where childbirth began with the development of labor, inflammatory diseases of the lower reproductive tract in the form of vaginitis and cervicitis were statistically more frequent, while dysbiotic processes were statistically more often detected in the group with premature rupture of the fetal membrane.

Keywords: pregnancy, extremely premature birth, cervicovaginal infections.

Code: 14.01.01 Obstetrics and Gynecology.

Corresponding Author: Marina V. Astashkina, e-mail: astashkina-marina83@mail.ru

и составляет 5–8 % от общего количества преждевременных родов, но именно они определяют высокий уровень перинатальной смертности и тяжелых инвалидизирующих неонатальных осложнений [4–6]. В настоящее время получены убедительные данные о причинно-следственной связи между наличием генитальной инфекции и развитием спонтанных сверхранных родов [7–9]. Хориоамнионит отмечается в 40–70 % преждевременных родов с преждевременным разрывом плодных оболочек или спонтанным развитием сократительной деятельности матки [10–12]. Воспалительный процесс в амниотических оболочках и хорионе развивается в результате того, что микроорганизмы из нижних отделов репродуктивного тракта через цервикальный канал восходящим путем поражают плацентарно-плодовые ткани [13–14].

Эндотоксины бактерий, провоспалительные цитокины и хемокины стимулируют выработку простагландинов и других медиаторов воспаления, способствующих процессу активации сократительной деятельности миометрия. Микроорганизмы и их продукты могут также индуцировать выброс матричных ферментов (металлопротеиназы, эластазы, катепсин и др.), разрушающих плодные оболочки [15–18]. В связи с этим вызывает интерес изучение частоты и структуры инфекционных процессов слизистых влагалища и шейки матки в зависимости от того, как начались роды: с развития спонтанной родовой деятельности или с преждевременного разрыва плодных оболочек.

Среди инфекционных процессов влагалища и шейки матки выделяют дисбиотические состояния (дисбиоз влагалища, бактериальный вагиноз) и воспалительные заболевания (вагинит, цервицит). Дисбиоз влагалища верифицируется при отсутствии клинических проявлений инфекционного процесса и при обнаружении во время бактериологического исследования условно-патогенной флоры в титрах более 10×4 КОЕ/мл при снижении титра лактофлоры. Бактериальный вагиноз диагностируется на основании наличия как минимум трех из четырех критериев Амсея: беловато-серые, густые гомогенные вагинальные выделения, pH 4,5 и более, положительный аминный тест и наличие при микроскопии «ключевых» клеток. Вагинит и цервицит устанавливаются при наличии визуальных воспалительных проявлений в слизистых влагалища и шейки матки, а также лейкоцитарной реакции при микроскопии.

Цель – сравнить частоту и формы цервиковагинальных инфекций у женщин со спонтанными сверхранными преждевременными родами, начавшимися с развития регулярной родовой деятельности или преждевременного разрыва плодных оболочек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный сравнительный анализ 94 случаев спонтанных сверхранных преждевременных родов, закончившихся рождением живого ребенка. Метод выборки – сплошной.

Критерии включения: пациентки со спонтанными сверхранными преждевременными родами (22–27 недель и 6 дней), закончившимися рождением живого ребенка.

Критерии исключения: индуцированные сверхранные преждевременные роды; мертворождение на сроках 22–27 недель и 6 дней; многоплодная беременность.

Были изучены клинические и анамнестические данные, соматический статус, особенности течения беременности, результаты микробиологического исследования, перинатальные исходы, заключения морфологического исследования последов.

Все пациентки имели спонтанные сверхранные преждевременные роды и были разделены на 2 группы: I группа – 41 женщина с преждевременным разрывом плодных оболочек, II группа – 53 женщины, роды у которых начались с регулярной родовой деятельности. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 22. Статистическую значимость различий между группами для качественных признаков определяли с помощью точного критерия Фишера (pF). Различия между сравниваемыми показателями признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период 2017–2018 гг. в Областном перинатальном центре г. Челябинска проведено 10 201 родов, из них преждевременных – 1 623 (15,9 %), частота сверхранных преждевременных родов составила 180 случаев (11 %). Спонтанные сверхранные преждевременные роды начались с регулярной родовой деятельности в 53 (56,4 %) случаях, с преждевременного разрыва плодных оболочек – в 41 (43,6 %) случае. В I группе роды произошли в среднем на сроке 26,6 недель гестации, во II – на сроке 25,2 недели.

Средний возраст беременных в I группе составил $32 \pm 1,21$ года, во II – $29 \pm 0,75$ года.

Социальный статус большинства женщин I группы был представлен служащими 46,3 % ($n = 19$), тогда как во II группе статистически чаще преобладали домохозяйки – 49 % ($n = 26$; $pF = 0,035$). Каждая третья пациентка в обеих группах имела никотиновую зависимость (табакокурение) – 29,3 % ($n = 12$) и 28,3 % ($n = 15$) соответственно ($pF = 1,0$).

Соматические заболевания имели 85,4 % ($n = 35$) беременных I группы и 73,6 % ($n = 39$) беременных II группы ($pF = 0,208$). Лидирующее место в структуре соматической патологии у женщин I группы занимали: заболевания сердечно-сосудистой системы – 36,6 % ($n = 15$), органов зрения – 36,6 % ($n = 15$), мочевыделительной системы – 19,5 % ($n = 8$) и эндокринной системы – 17 % ($n = 7$); во II группе: заболевания сердечно-сосудистой системы – 20,8 % ($n = 11$), системы пищеварения – 18,9 % ($n = 10$), органов зрения – 18,9 % ($n = 10$), ЛОР-органов – 17 % ($n = 9$). Обращают на себя внимание результаты осмотра стоматолога во время беременности, при котором выявлено, что практически каждая третья женщина из обеих групп нуждалась в санации ротовой полости в 31,7 % ($n = 13$) и 32 % ($n = 17$; $pF = 1,0$) случаев соответственно. При изучении репродуктивной функции было установлено, что в I и II группах 75,6 % ($n = 31$) и 69,8 % ($n = 37$; $pF = 0,644$) женщин соответственно были повторнобеременными с отягощенным акушерским анамнезом. В I группе без статистической значимой разницы по сравнению со II группой в анамнезе имели место: повторные аборты – 29,3 % ($n = 12$), самопроизвольные выкидыши – 24,4 % ($n = 10$), неразвивающаяся беременность – 24,4 % ($n = 10$), преждевременные роды – 14,6 % ($n = 6$). Во II группе те же показатели встречались с частотой 24,5 % ($n = 13$; $pF = 1,0$), 22,6 % ($n = 12$; $pF = 1,0$), 11,3 %

($n = 6$; $pF = 0,106$) и 18,9 % ($n = 10$; $pF = 0,783$) соответственно. В анамнезе у женщин II группы статистически значимо чаще (41,5 % , $n = 22$) по сравнению с I группой (19,5 % , $n = 8$; $pF = 0,027$) выявлялись воспалительные заболевания органов малого таза.

Анализ течения беременности показал следующие особенности: стойкая угроза прерывания беременности на протяжении всего периода гестации имела место у 22 % ($n = 9$) пациенток I группы и у 30,2 % ($n = 16$) пациенток II группы ($pF = 0,481$); гормональная поддержка (микронизированный прогестерон, гидрогестерон) проводилась 75,6 % ($n = 31$) беременных I группы и 56,6 % беременных ($n = 30$; $pF = 0,08$) II группы.

В I группе женщин достоверно чаще был выявлен гестационный сахарный диабет – 31,7 % ($n = 13$), во II группе – 13,2 % ($n = 7$; $pF = 0,0418$). Истмико-цервикальная недостаточность выявлялась статистически в 2 раза чаще в I группе по сравнению со II группой: 31,7 % ($n = 14$) и 15 % ($n = 8$; $pF = 0,048$) соответственно, при этом всем пациенткам обеих групп была проведена ее коррекция.

По данным доплерометрии регистрировались нарушения: маточного кровотока у 19,5 % ($n = 8$) пациенток I группы и 26,4 % ($n = 14$; $pF = 0,472$) пациенток II группы; плодового кровотока – у 7,3 % ($n = 3$) и 3,8 % ($n = 2$; $pF = 0,65$) пациенток соответственно. Маловодие отмечено у 4,9 % ($n = 2$) и 9,4 % ($n = 5$; $pF = 0,463$), многоводие – у 2,4 % ($n = 1$) и 9,4 % ($n = 5$; $pF = 0,227$) пациенток в I и II группах соответственно. Изменения

в структуре плаценты в виде ее утолщения, расширения межворсинчатых пространств, появления кист наблюдались в I группе в 4,9 % ($n = 2$) случаев, что в 1,5 раза реже, чем в группе сравнения – 7,5 % ($n = 4$; $pF = 0,693$).

У всех женщин со спонтанными сверхранными преждевременными родами в цервикальном канале и во влагалище выявлялись во время беременности условно-патогенные возбудители в титре, превышающем диагностический (> 104 КОЕ/мл). В большинстве случаев данные результаты бактериологического исследования имели место в начале II триместра беременности. Структура инфекционной патологии нижнего отдела репродуктивного тракта у женщин I группы была представлена дисбиозом влагалища в 63,4 % ($n = 26$), цервицитом в сочетании с вагинитом – в 24,4 % ($n = 10$), отдельно цервицитом – в 7,3 % ($n = 3$) и вагинитом – в 4,9 % ($n = 2$) случаев. Структура инфекционной патологии у пациенток II группы отличалась от I группы: цервицит в сочетании с вагинитом – в 45,3 % ($n = 25$), отдельно вагинит – в 18,9 % ($n = 10$) и цервицит – в 17,0 % ($n = 9$), дисбиоз влагалища – в 17,0 % ($n = 9$) случаев. При этом в обеих группах самыми часто выявляемыми микроорганизмами были: *E. coli*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium spp*, *Gardnerella vaginalis*. Структура инфекционной патологии влагалища и шейки матки у женщин при спонтанных сверхранных преждевременных родах представлена в таблице.

Таблица

Структура инфекционной патологии влагалища и шейки матки у женщин при спонтанных сверхранных преждевременных родах

| Форма | I группа ($n = 41$) | II группа ($n = 53$) | Статистическая значимость различий (точный критерий Фишера) |
|--------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Дисбиотические состояния | 26 (63,4 %) | 9 (17 %) | 0,000005 |
| Вагинит | 2 (4,9 %) | 10 (18,9 %) | 0,061 |
| Цервицит | 3 (7,3 %) | 9 (17 %) | 0,219 |
| Цервицит и вагинит | 10 (24,4 %) | 25 (45,3 %) | 0,032 |

Таким образом, в I группе статистически чаще в структуре цервикальных и вагинальных инфекций выявлялся дисбиоз влагалища – 63,4 % ($n = 26$); $pF = 0,000005$), тогда как во II группе – цервицит в сочетании с вагинитом – 45,3 % ($n = 25$; $pF = 0,032$).

Анализ частоты встречаемости диагностических критериев внутриматочной инфекции [19] в случаях спонтанных сверхранных преждевременных родов в обеих группах женщин показал, что сочетание нескольких (более 4) критериев, таких как стойкая угроза прерывания, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, цервицит, структурные изменения фетоплацентарного комплекса при ультразвуковом исследовании, нарушение маточно-плодового кровотока, имело место у 24,5 % ($n = 13$) пациенток II группы, тогда как в I группе сочетание данных критериев выявлено не было ($pF = 0,0004$).

В 51,2 % ($n = 21$) случаев в I группе и в 15,1 % ($n = 8$) во II группе женщины были родоразрешены путем операции кесарева сечения ($pF = 0,0007$).

При морфологическом исследовании последов в 100 % случаев в обеих группах были установлены воспалительные изменения в тканях плаценты и оболочках. При этом не было выявлено статистически значимой разности между группами по формам поражения, отражающим степень распространенности воспалительного процесса.

При анализе перинатальных исходов установлено, что на второй этап выхаживания было переведено 60,9 % ($n = 25$) детей от матерей I группы и 64,2 % ($n = 31$) детей II группы ($pF = 0,835$). Генерализованная внутриутробная инфекция у новорожденных диагностировалась чаще у детей II группы по сравнению с I группой – 73,6 % ($n = 39$) и 63,4 % ($n = 26$; $pF = 0,369$) соответственно. В раннем неонатальном периоде умерло 9 (22 %) детей из I группы и 11 (20,8 %) из II группы ($pF = 1,0$). Основными причинами смерти новорожденных (на основании патологоанатомического исследования) в группах стали: респираторный дистресс-синдром плода – 75 % ($n = 12$) и 72,7 % ($n = 16$);

$pF = 1,0$); внутриутробная инфекция – 50 % ($n = 8$) и 50 % ($n = 11$; $pF = 1,0$); сепсис – 31,3 % ($n = 5$) и 54,2 % ($n = 12$; $pF = 0,197$) случаев соответственно.

Таким образом, цервикальные и вагинальные инфекции являются фактором риска неблагоприятного исхода беременности и требуют активных лечебных мероприятий. Цервицит может являться одним из маркеров воспалительного процесса в матке с последующим запуском «цитокинового каскада» в сторону развития родовой деятельности, а дисбиотические процессы – фактором риска преждевременного разрыва плодных оболочек с развитием их вторичного инфицирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цервикальные и вагинальные инфекции являются одним из ведущих факторов восходящей внутриматочной инфекции и были установлены у всех женщин со спонтанными сверхранными преждевременными родами в обеих группах. При этом в группе,

где роды начались с развития родовой деятельности, статистически чаще были установлены воспалительные заболевания нижнего отдела репродуктивного тракта в виде вагинита и цервицита, тогда как в группе с преждевременным разрывом плодных оболочек статистически чаще выявлялись дисбиотические процессы.

У всех женщин со спонтанными сверхранными преждевременными родами морфологически были верифицированы воспалительные изменения в тканях последа.

У женщин со сверхранными преждевременными родами, начавшимися с развития спонтанной родовой деятельности, достоверно чаще, чем в группе сравнения, наблюдалось сочетание нескольких неблагоприятных критериев, с большой долей вероятности указывающих на наличие у беременных внутриматочной инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Хапова Т. В. Преждевременные роды. Факторы риска, прогнозирование // Вестник РУДН. Сер. Медицина. 2016. № 2. С. 208–211.
- Акушерство и гинекология: клинич. рек. ; 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1024 с.
- Gyamfi-Bannerman C., Ananth C. Trends in Spontaneous and Indicated Preterm Delivery among Singleton Gestations in the United States, 2005–2012 // *Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 124. P. 1069–1074.
- Хайруллина Г. Р. Роды до срока: перинатальные исходы // Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству : тез. Общерос. конф. с междунар. участием. СПб. : 2014. С. 10.
- Lu H. Y., Zhang Q., Wang Q. X., Lu J. Y. Contribution of Histologic Chorioamnionitis and Fetal Inflammatory Response Syndrome to Increased Risk of Brain Injury in Infants With Preterm Premature Rupture of Membranes // *Pediatr Neurol.* 2016. No. 61. P. 94.
- Гаврилова А. А., Парыгина А. Н. Сверхранные и ранние преждевременные роды: спорные вопросы // *Health and Education Millennium.* 2018. Vol. 20, No. 1. С. 24–28.
- Romero R., Gomez-Lopez N., Kusanovich J. P., Pakora P., Panisko B., Erez O., Young B. H. Clinical Chorioamnionitis in Time: a New Understanding of the Etiology, Microbiology and Inflammatory Reactions of the Fetus, Mother and Amniotic Cavity // *Nogyogyszati Szuleszeti Tovabbkepzo Szemle.* 2018. No. 20 (3). P. 103–112.
- Boyle A. K., Rinaldi S. F., Norman J. E., Stock S. J. Preterm Birth: Inflammation, Fetal Injury and Treatment Strategies // *J Reprod Immunol.* 2017. No. 119. P. 62–66. DOI 10.1016/j.jri.2016.11.008.
- Romero R., Dey S. K., Fisher S. J. Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes // *Science.* 2014. Vol. 345 (6198). P. 760–765. DOI 10.1126/science.1251816.
- Han X., Du H., Cao Y., Zhang Y., Zhang J., Zhang L., Li Z., Xu Y., Zou H., Sun B. Association of Histological and Clinical Chorioamnionitis with Perinatal and Neonatal Outcome // *Matern Fetal Neonatal Med.* 2019. Vol. 31, P. 1–9. DOI 10.1080/14767058.2019.1618824.
- Palmsten K., Nelson K. K., Laurent L. C., Park S., Parast M. M. Subclinical and Clinical Chorioamnionitis, Fetal Vasculitis and Risk of Preterm Birth: a Cohort Study // *Placenta.* 2018. Vol. 67, P. 54–60. DOI 10.1016/j.placenta.2018.06.001.
- Horvat B., Lakatos F., Toth S., Bedek T., Bodis J. Silent Chorioamnionitis and Associated Pregnancy Outcomes: a Review of Clinical Data Collected Over a 16-Year Period // *J of Perinat Med.* 2014. Vol. 42 (4). P. 441–447.
- Bersani I., Thomas W., Spee C. P. Chorioamnionitis – the Good or the Evil for Neonatal Outcome? // *J of Maternal and Neonat Med.* 2012. Vol. 25. P. 12–16.

REFERENCES

- Hapova T. V. Premature Birth. Risk Factors, Forecasting // *Vestnik RUDN. Series: Medicine.* 2016. No. 2. P. 208–211. (In Russian).
- Obstetrics and gynecology: Clinical recommendations.* 4th ed., Revised and Supplemented / Eds. G. M. Saveleva, V. N. Serov, G. T. Sukhykh. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 1024 p. (In Russian).
- Gyamfi-Bannerman C., Ananth C. Trends in Spontaneous and Indicated Preterm Delivery among Singleton Gestations in the United States, 2005–2012 // *Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 124. P. 1069–1074.
- Khairullina G. R. Delivery before Term: Perinatal Outcomes // *Perinatal medicine: from Pre-Gravidar Preparation to Healthy Motherhood and Childhood: Abstracts of the All-Russian Conference with International Participation.* Saint Petersburg: 2014. P. 10. (In Russian).
- Lu H. Y., Zhang Q., Wang Q. X., Lu J. Y. Contribution of Histologic Chorioamnionitis and Fetal Inflammatory Response Syndrome to Increased Risk of Brain Injury in Infants With Preterm Premature Rupture of Membranes // *Pediatr Neurol.* 2016. No. 61. P. 94.
- Gavrilova A. A., Parygina A. N. Extra-Early and Early Premature Births: Controversial Issues // *Health and Education Millennium.* 2018. Vol. 20, No. 1. P. 24–28 (In Russian).
- Romero R., Gomez-Lopez N., Kusanovich J. P., Pakora P., Panisko B., Erez O., Young B. H. Clinical Chorioamnionitis in Time: a New Understanding of the Etiology, Microbiology and Inflammatory Reactions of the Fetus, Mother and Amniotic Cavity // *Nogyogyszati Szuleszeti Tovabbkepzo Szemle.* 2018. No. 20 (3). P. 103–112.
- Boyle A. K., Rinaldi S. F., Norman J. E., Stock S. J. Preterm Birth: Inflammation, Fetal Injury and Treatment Strategies // *J Reprod Immunol.* 2017. No. 119. P. 62–66. DOI 10.1016/j.jri.2016.11.008.
- Romero R., Dey S. K., Fisher S. J. Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes // *Science.* 2014. Vol. 345 (6198). P. 760–765. DOI 10.1126/science.1251816.
- Han X., Du H., Cao Y., Zhang Y., Zhang J., Zhang L., Li Z., Xu Y., Zou H., Sun B. Association of Histological and Clinical Chorioamnionitis with Perinatal and Neonatal Outcome // *Matern Fetal Neonatal Med.* 2019. Vol. 31, P. 1–9. DOI 10.1080/14767058.2019.1618824.
- Palmsten K., Nelson K. K., Laurent L. C., Park S., Parast M. M. Subclinical and Clinical Chorioamnionitis, Fetal Vasculitis and Risk of Preterm Birth: a Cohort Study // *Placenta.* 2018. Vol. 67, P. 54–60. DOI 10.1016/j.placenta.2018.06.001.
- Horvat B., Lakatos F., Toth S., Bedek T., Bodis J. Silent Chorioamnionitis and Associated Pregnancy Outcomes: a Review of Clinical Data Collected Over a 16-Year Period // *J of Perinat Med.* 2014. Vol. 42 (4). P. 441–447.
- Bersani I., Thomas W., Spee C. P. Chorioamnionitis – the Good or the Evil for Neonatal Outcome? // *J of Maternal and Neonat Med.* 2012. Vol. 25. P. 12–16.

14. Keelan J. A., Payne M. S. Vaginal Microbiota during Pregnancy: Pathways of Risk of Preterm Delivery in the Absence of Intrauterine Infection? // Proc Natl Acad Sci. USA. 2015. Vol. 112 (47). P. E6414.
15. Лебедева О. П., Ивашова О. Н., Пахомова С. П., Сухих Н. В. Невынашивание беременности как проблема иммунного конфликта // Проблемы репродукции. 2014. № 6. С. 88–91.
16. Ericksen K., Fogel J., Verma R. P., Korean J. Placental Histopathology in Late Preterm infants // Clinical Implications Pediatr. 2019. No. 63 (2). P. 48–51. DOI 10.3345/kjp.2019.00038.
17. Kim S. M., Romero R., Lee J., Chaemsaithong P., Lee M. W., Chaiyasit N. et al. About One-Half of Early Spontaneous Preterm Deliveries Can Be Identified by a Rapid Matrix Metalloproteinase-8 (MMP-8) Bedside Test at the Time of Mid-Trimester Genetic Amniocentesis // J Matern Fetal Neonatal Med. 2016. Vol. 29 (15). P. 2414–2422.
18. Chaemsaithong P., Romero R., Docheva N., Chaiyasit N., Bhatti G., Pacora P. et al. Comparison of Rapid MMP-8 and Interleukin-6 Point-of-Care Tests to Identify Intra-Amniotic Inflammation/Infection and Impending Preterm Delivery in Patients with Preterm Labor and Intact Membranes // J Matern Fetal Neonatal Med. 2018. No. 31 (2). P. 228–244.
19. Долгушина В. Ф., Долгушин И. И., Курносенко И. В., Лебедева Ю. В. Клинико- иммунологические критерии внутриматочной инфекции // Акушерство и гинекология. 2017. № 1. С. 40–45.
14. Keelan J. A., Payne M. S. Vaginal Microbiota during Pregnancy: Pathways of Risk of Preterm Delivery in the Absence of Intrauterine Infection? // Proc Natl Acad Sci. USA. 2015. Vol. 112 (47). P. E6414.
15. Lebedeva O. P., Ivashova O. N., Pakhomova S. P., Sukhykh N. V. Miscarriage as a Problem of Immune Conflict // Problems of Reproduction. 2014 No. 6. P. 88–91. (In Russian).
16. Ericksen K., Fogel J., Verma R. P., Korean J. Placental Histopathology in Late Preterm infants // Clinical Implications Pediatr. 2019. No. 63 (2). P. 48–51. DOI 10.3345/kjp.2019.00038.
17. Kim S. M., Romero R., Lee J., Chaemsaithong P., Lee M. W., Chaiyasit N. et al. About One-Half of Early Spontaneous Preterm Deliveries Can Be Identified by a Rapid Matrix Metalloproteinase-8 (MMP-8) Bedside Test at the Time of Mid-Trimester Genetic Amniocentesis // J Matern Fetal Neonatal Med. 2016. Vol. 29 (15). P. 2414–2422.
18. Chaemsaithong P., Romero R., Docheva N., Chaiyasit N., Bhatti G., Pacora P. et al. Comparison of Rapid MMP-8 and Interleukin-6 Point-of-Care Tests to Identify Intra-Amniotic Inflammation/Infection and Impending Preterm Delivery in Patients with Preterm Labor and Intact Membranes // J Matern Fetal Neonatal Med. 2018. No. 31 (2). P. 228–244.
19. Dolgushina V. F., Dolgushin I. I., Kurnosenko I. V., Lebedeva Yu. V. Clinical and Immunological Criteria for Intrauterine Infection // Obstetrics and gynecology. 2017. No. 1. P. 40–45. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгушина Валентина Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Южно-Уральский медицинский университет Минздрава РФ, Челябинск, Россия.
E-mail: dolgushinavf@yandex.ru

Асташкина Марина Владимировна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский медицинский университет Минздрава РФ, Челябинск, Россия.
E-mail: astashkina-marina83@mail.ru

Семенов Юрий Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский медицинский университет Минздрава РФ, Челябинск, Россия.

Курносенко Илона Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский медицинский университет Минздрава РФ, Челябинск, Россия.
E-mail: kurnosenko.ilona@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS

Valentina F. Dolgushina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: dolgushinavf@yandex.ru

Marina V. Astashkina – Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: astashkina-marina83@mail.ru

Yuri A. Semenov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Ilona V. Kurnosenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: kurnosenko.ilona@gmail.com

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Я. В. Гирш, Е. А. Курикова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – представить клиническое наблюдение, демонстрирующее несоответствие клинических и диагностических маркеров у ребенка с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников, что определяет сложности подбора и коррекции заместительной гормональной терапии. **Материал и методы.** Проведен анализ клинического случая сольтеряющей формы врожденной дисфункции коры надпочечников у девочки в возрасте 1 год 3 месяца с делецией гена CYP21A2 в гомозиготном состоянии. **Результаты.** В процессе динамического наблюдения отмечено несоответствие клинических и диагностических маркеров у ребенка, что определяет сложность подбора и дальнейшей коррекции заместительной гормональной терапии. Представленный клинический случай является примером вариабельности лабораторной картины на фоне относительно стабильного состояния пациента.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, адреногенитальный синдром, дефицит 21-гидроксилазы, 17-оксипрогестерон, надпочечниковая недостаточность.

Шифр специальности: 14.01.08 Педиатрия.

Автор для переписки: Гирш Яна Владимировна, e-mail: yanaef@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) (адреногенитальный синдром) представляет собой группу заболеваний, имеющих аутосомно-рецессивный тип наследования. В основе заболеваний лежат дефекты ферментов – транспортных белков, определяющих биосинтез кортизола в коре надпочечников. В настоящее время выделено 7 форм ВДКН: редкий и самый тяжелый вариант – липоидная гиперплазия коры надпочечников (мутации гена, кодирующего белок StAR); редкий – дефицит 20,22-десмолазы (11 α -гидроксилазы); более распространенные – дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы, дефицит 3 β -гидрокси

стероиддегидрогеназы; самые частые – дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы. Степень выраженности дефицита ферментативной активности, связанная с конкретной мутацией гена, обуславливает полноту клинических проявлений ВДКН [1–2].

В подавляющем большинстве случаев (более 90 % пациентов) выявляется дефицит 21-гидроксилазы. По данным неонатального скрининга ВДКН с дефицитом 21-гидроксилазы встречается у 1 на 14 000 новорожденных, в России частота этой формы заболевания выше и составляет 1 случай на 9 500 новорожденных

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA: CASE STUDY

Ya. V. Girsh, E. A. Kurikova

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to present a clinical observation that demonstrates the discrepancy between clinical and diagnostic markers in a child with a salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia, which complicates the selection and correction of hormone replacement therapy. **Material and methods.** The analysis of the clinical case of the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia in a 15-month-old girl, with the CYP21A2 gene deletion in a homozygous state is made. **Results.** In the course of case follow-up, there is a discrepancy between clinical and diagnostic markers in the child, which determines the complexity of the selection and further correction of hormone replacement therapy. The presented clinical case is an example of the variability of the laboratory picture in connection with a relatively stable patient's condition.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, adrenogenital syndrome, 21-hydroxylase deficiency, 17-hydroxyprogesterone, adrenal insufficiency.

Code: 14.01.08 Pediatrics.

Corresponding Author: Yana V. Girsh, e-mail: yanaef@yandex.ru

[1, 3–4]. Врожденная дисфункция коры надпочечников с дефицитом 21-гидроксилазы связана с мутацией в гене CYP21 (варианты: CYP21A2, CYP21B). До 80 % мутаций приходится на точечные микроконверсии между геном CYP21 и псевдогеном CYP21P7; 20 % связано с крупными мутациями, такими как делеция или конверсия, в результате которых развиваются наиболее тяжелые формы ВДКН. Существуют также крайне редкие спорадические мутации, когда в результате мутации сохраняется более 5 % активности фермента, развивается неклассическая форма заболевания. В случае снижения активности фермента до 2 % (крупные делеции или сплайсинг-мутации) формируется типичная, классическая форма ВДКН. Одинаковые мутации могут приводить к различным клиническим проявлениям [4–6].

Вне зависимости от формы заболевания у пациента развивается дефицит кортизола. Снижение уровня кортизола по механизму «отрицательной обратной связи» способствует повышению уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), стимуляции надпочечников и развитию в дальнейшем гиперплазии коры надпочечников. В процессе стероидогенеза из-за ферментативного блока, связанного с дефицитом ферментов, накапливаются предшественники кортизола и андрогенов, которые образуются до уровня ферментативного блока. Развитие клинических проявлений любой формы ВДКН определяется избытком предшественников гормонов и дефицитом тех гормонов, синтез которых невозможен при данном ферментативном блоке [7–9].

Специфическим проявлением дефицита кортизола при всех формах ВДКН является гиперпигментация кожи. Изменение цвета кожных покровов связано с высокими уровнями проопиомеланокортина, а также его дериватов. Дефицит кортизола может появиться при возникновении стрессовых ситуаций, а также стать причиной гипогликемического синдрома, характерного для детей грудного возраста [1, 7, 9].

Наиболее часто в клинической практике встречаются три основные формы ВДКН: вирильная, соль-

теряющая, гипертоническая. В основе развития вирильной формы заболевания лежит умеренный дефицит 21-гидроксилазы, что приводит к значительной гиперандрогении, формирующейся уже внутриутробно. Под влиянием АКТГ синтез кортизола в фетальных надпочечниках плода начинается внутриутробно. Дефект ферментных систем приводит к развитию вирилизации наружных половых органов за счет избытка андрогенов, которая диагностируется уже при рождении ребенка, в то время как внутренние половые органы к этому времени уже сформированы в соответствии с генетическим полом [1, 3]. К моменту рождения наружные гениталии девочки имеют бисексуальное строение разной степени выраженности: клитор гипертрофирован, отмечается сращение скротолабиального шва. В некоторых случаях внутриутробная гиперандрогения настолько выражена, что наружные половые органы девочек визуально сходны с мужскими. Ребенок (девочка) ошибочно регистрируется в мужском поле и воспитывается как мальчик. Варианты вирилизации наружных гениталий ранжируются на 5 степеней согласно шкале Prader (рис. 1). Нормальные наружные половые органы девочки, при которых вирилизация полностью отсутствует, становятся точкой отсчета. Гипертрофия клитора и нормальный вход во влагалище соответствуют I степени вирилизации, гипертрофия клитора и неполное сращение больших половых губ – II степени вирилизации. Для III степени характерны гипертрофированный клитор, у которого сформирована головка, полностью сращенные половые губы, представляющие собой урогенитальный синус. При IV и V степенях вирилизации присутствует гипертрофированный клитор, внешне по строению напоминающий нормальный половой член, однако может отмечаться его искривление вследствие фиксации к промежности. Характерно также наличие мочеполювого отверстия, открывающегося чаще на стволе полового члена на разных уровнях его протяженности, что определяет постановку диагноза «гипоспадия» [7, 10].

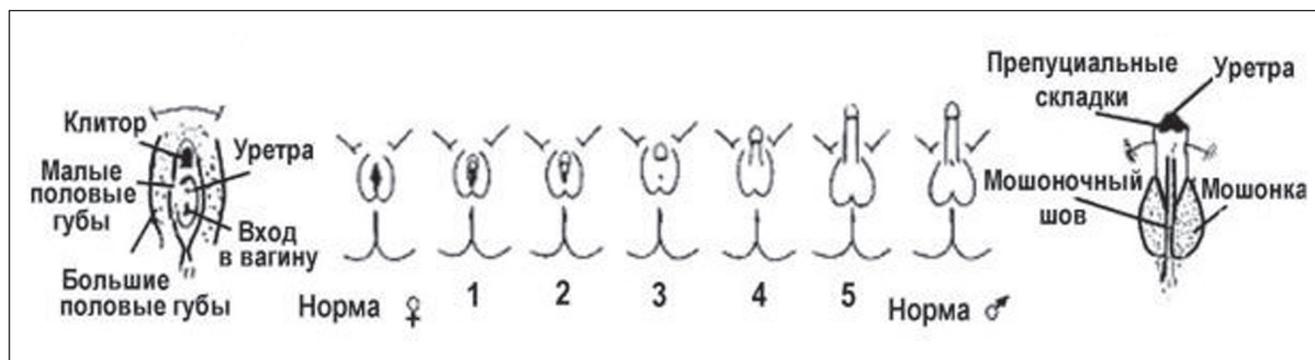


Рис. 1. Нормальная и патологическая дифференцировка наружных гениталий. Схематическое изображение различной степени вирилизации наружных гениталий, Prader

Формирование наружных половых органов у мальчиков происходит по изосексуальному типу. С рождения у ребенка отмечаются значительные размеры полового члена, складчатая кожа мошонки с элементами ее пигментации. Указанные проявления не всегда диагностируются, что делает затруднительным постановку у мальчиков диагноза вирильной формы ВДКН в период новорожденности [1, 2, 7].

В постнатальном периоде продолжается действие гиперандрогении на детей обоего пола, далее явления вирилизации усиливаются. Несвоевременно начатое лечение ввиду поздней диагностики ВДКН может привести к проявлениям анаболического действия андрогенов: увеличению темпов роста, развитию мускулатуры, гирсутизму (на лице, груди, животе), у мальчиков может отме-

чаться раннее появление эрекции и рост полового члена [11–13].

Формирование истинного пубертата и у девочек, и у мальчиков при отсутствии лечения наступает в поздние сроки, что приводит в будущем к нарушениям репродуктивной функции обоих полов [7–8]. У девочек при крайней степени вирилизации молочные железы развиваются не выше III стадии (по шкале Таннер), появление менструаций возможно, однако на фоне гиперандрогении надпочечникового генеза, приводящей к блокаде синтеза и высвобождению гонадотропинов в аденогипофизе, полноценного становления менструальной функции не происходит. Эта же причина приводит к уменьшению яичников в размерах с дальнейшим развитием поликистоза и недоразвитию матки. У мальчиков отмечается недостаточное развитие тестикул [7–9]. При отсутствии адекватной заместительной гормональной терапии у взрослых пациентов мужского пола наблюдается олигоспермия. Для обоих полов характерно ускорение дифференцировки скелета, следствием чего является раннее закрытие эпифизарных зон роста костей (к 10–12 годам) и конечная низкорослость с диспропорциональностью строения тела: широкий плечевой пояс, узкий таз.

При более выраженном дефиците 21-гидроксилазы и некоторых формах ВДКН, таких как липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 α -гидроксилазы и дефицит 3 β -гидроксиesteroиддегидрогеназы, отмечается дефицит минералокортикоидов, проявляющийся сольтеряющим синдромом практически сразу после рождения. Заболевание представляет серьезную угрозу для жизни в случае неоказания необходимой помощи. Для новорожденных характерны резко выраженные симптомы вирилизации, на 3–5-й день жизни наступает быстрое ухудшение состояния: срыгивания, переходящие в неукротимую рвоту, жидкий стул, боли в животе, гипотония. Обращает на себя внимание гиперпигментация кожи. Для таких пациентов характерно выраженное обезвоживание вследствие снижения объема циркулирующей крови и артериального давления. Причиной развития подобного состояния является недостаток альдостерона, вызывающий снижение реабсорбции натрия в почках. Наиболее тяжело сольтеряющие кризы протекают именно в детском возрасте. Лабораторно отмечаются гиперкалиемия, гипонатриемия и повышение активности ренина плазмы [1, 7, 12].

Гипертоническая форма адреногенитального синдрома, в сравнении с другими формами, встречается значительно реже. При этой форме ВДКН имеет место дефицит 17 α -гидроксилазы и/или дефицит 11 β -гидроксилазы, ведущий к накоплению минералокортикоидов при недостатке образования кортизола. Дефицит периферических гормонов приводит к стимуляции выработки АКТГ, следствием чего является накопление стероидов, предшествующих ферментативному блоку: 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона и надпочечниковых андрогенов. Помимо симптомов вирилизации для пациентов характерны артериальная гипертензия и симптомы гипокалиемии (мышечная слабость, полиурия, полидипсия), гипернатриемия, а также, ввиду отсутствия гиперплазии юкстагломерулярного аппарата (ЮГА), фиксируется низкий уровень активности ренина плазмы [4–5].

Несмотря на накопленные к настоящему времени знания о данной патологии и особенностях терапии пациентов с ВДКН, ведение детей с учетом индивидуальных особенностей и особенностей мутаций остается актуальной проблемой преимущественно в неонатальном периоде, раннем детстве, пубертатном периоде, а в дальнейшем и в репродуктивном возрасте.

Цель – представить клиническое наблюдение, демонстрирующее несоответствие клинических и диагностических маркеров у ребенка с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников, что определяет сложности подбора и коррекции заместительной гормональной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинического случая сольтеряющей формы ВДКН у девочки В. в возрасте 1 год 3 месяца с делецией гена CYP21A2 в гомозиготном состоянии. Наблюдение проводилось в течение всего периода жизни ребенка педиатрами, детским эндокринологом, генетиком клиник г. Сургута Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. У родителей ребенка получено разрешение на публикацию анонимных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ребенок В., девочка, 1 год 3 месяца. Находилась на диспансерном наблюдении у детского эндокринолога с рождения с диагнозом: Врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма.

Анамнез жизни и заболевания: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерского анамнеза (хроническая фетоплацентарная недостаточность), анемия легкой степени. Вторые срочные роды при сроке гестации 40 недель. Естественным путем родилась девочка с массой тела 3 570 г, длиной 52 см. По шкале Апгар – 8 и 9 баллов. При первичном осмотре в родильном зале было выявлено неправильное строение наружных половых органов: уrogenитальный синус, Prader III. Патологических изменений со стороны других органов и систем выявлено не было. Неонатальный скрининг взят на 5-е сутки. Уровень 17-оксипрогестерона (17-ОН) составил 563,0/600,8 нмоль/л (референсный интервал (РИ) < 13,9 нмоль/л), повторно на 6-е сутки – 654,8/637,3 нмоль/л (РИ < 13,9 нмоль/л). Исследование кариотипа показало: женский кариотип 46,XX. Ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных БУ ХМАО-Югры «Сургутский клинический перинатальный центр», где были проведены комплексное обследование и подбор терапии. Учитывая клиническую картину вирилизации наружных половых органов (урогенитальный синус, Prader III); высокий уровень 17-оксипрогестерона в крови по данным неонатального скрининга (563,0/600,8 нмоль/л); результаты 17-ОПГ сыроворотки крови (100 нг/мл); повышение уровня тестостерона общего (2,1 нмоль/мл) и уровня АКТГ (88,7 пг/мл); возрастание активности ренина плазмы (62,9 мкМЕ/мл) на фоне женского кариотипа (46,XX) и женского полового хроматина, диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников – 21-гидроксилазной недостаточности сомнения не вызывал. Клинические признаки электролитных нарушений, связанных с нарушением минералокортикоидной активности, у ребенка диагностированы не были. Однако выявле-

ны стабильно высокие уровни калия сыворотки крови, что является характерным признаком сольтеряющей формы ВДКН.

Для диагностики ВДКН и уточнения половой принадлежности необходимо проведение ультразвукового исследования надпочечников, матки, яичников [14–15]. В норме на УЗИ надпочечники имеют треугольную или округлую форму, при ВДКН определяется их гиперплазия. Используется также компьютерная томография надпочечников. При проведении УЗИ надпочечников у пациентки В. определены признаки гиперплазии обоих надпочечников. УЗИ органов малого таза показало эхографические признаки атрезии нижней трети влагалища, мукокоल्पос верхней трети влагалища.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных ребенку был выставлен диагноз: Врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма стадия медикаментозной субкомпенсации. Урогенитальный синус по Prader III.

Пациентке В. была назначена терапия гидрокортизоном и флудрокортизоном: гидрокортизон (кортеф) – 1,7 мг/сут. (27 мг/м²/сут.), на 3 приема с учетом биологического ритма; флудрокортизон (кортинефф) – 125 мкг/сут., 2 раза в сутки. Дополнительно с целью коррекции электролитных нарушений был назначен

3 %-й раствор NaCl внутривенно. На фоне лечения уровни гормонов нормализовались, уровень 17-ОН в динамике со снижением. Учитывая положительную динамику, прибавку в весе, отсутствие симптомов надпочечниковой недостаточности, ребенок был выписан под наблюдение участкового педиатра, эндокринолога по месту жительства.

На протяжении 1-го года жизни ребенка консультации детского эндокринолога проводились ежемесячно [14–15]. При плановых обращениях к эндокринологу отмечалось общее состояние у ребенка по заболеванию средней степени тяжести (с учетом проводимой терапии). Физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту, самочувствие значительно не страдало. На протяжении всего периода наблюдения родители ребенка жалоб не предъявляли. Отсутствовали проявления минералокортикоидной недостаточности, в том числе минимальные, на фоне приема пищи. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовой окраски, умеренной влажности, чистые. Стрий, гиперпигментации нет. По органам и системам – без особенностей, соответственно возрасту. Наружные половые органы сформированы неправильно, по женскому типу, урогенитальный синус по Prader III (рис. 2). Половая формула: $Ma1P1Ax1Meabs$, стадия I по Таннер – допубертат.



а



б

Рис. 2 а, б. Девочка В., 1 г. 3 мес. Врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, урогенитальный синус по Prader III

Приведены показатели стероидных гормонов (табл. 1) у пациентки В. в динамике при ежемесячном наблюдении (табл. 2). Показатели общего тестостерона были стабильными, с быстрым снижением на фоне заместительной терапии. Значения дегидроэпиандростерона сульфата претерпевали значимые колебания только в первые 6 месяцев наблюдения в период активного подбора заместительной терапии с дальней-

шей стабилизацией показателей. Обращают на себя внимание выраженные колебания значений кортизола сыворотки крови, 17-оксипрогестерона и адренокортикотропного гормона на протяжении всего периода наблюдения пациента вне зависимости от коррекции проводимой заместительной гормональной терапии и при отсутствии изменений клинической картины (табл. 1).

Динамика уровней стероидных гормонов пациента В.

| Период | Кортизол | ДГЭА-С* | Общий тестостерон | 17-ОН | АКТГ |
|-----------------|-----------------|----------------|-------------------|---------------|------------|
| РИ | 5,5–18,9 мкг/мл | 09–3,35 мкг/дл | 0,42–0,72 нмоль/л | 0,7–2,3 нг/мл | < 46 пг/мл |
| 2018 год | | | | | |
| август | 1,6 | 6,175 | 2,1 | 100,0 | 88,7 |
| сентябрь | 18 | 275 | 0,825 | 64,0 | – |
| октябрь | 13,23 | 1,66 | 0,087 | 128,0 | 75,19 |
| ноябрь | 6,68 | 0,058 | 0,087 | 44,03 | 22,66 |
| декабрь | 8,81 | 0,026 | – | 66,2 | 22,53 |
| 2019 год | | | | | |
| январь | – | – | 0,087 | 18,19 | – |
| февраль | 40,11 | 0,003 | – | 103,0 | 21,38 |
| март | 27,7 | – | 0,087 | 303,0 | – |
| апрель | 15,51 | 0,004 | 0,087 | 110,0 | 13,36 |
| май | 60,63 | 0,017 | 0,45 | – | 7,65 |
| июнь | 518,2 | – | – | 16,65 | 1,1 |
| июль | – | – | 0,087 | 21,01 | – |
| август | 18,14 | 0,016 | 0,087 | 18,0 | 12,01 |
| сентябрь | 18,55 | 0,029 | 0,087 | 15,4 | 6,09 |
| октябрь | 18,62 | 0,039 | 0,087 | 7,6 | 7,73 |
| ноябрь | 53,04 | 0,003 | 0,087 | 1,65 | 3,51 |
| декабрь | 42,08 | 0,002 | 0,087 | 1,7 | 4,09 |
| 2020 год | | | | | |
| январь | 35,6 | 0,002 | 0,087 | 1,5 | 4,5 |
| февраль | 23,28 | 0,015 | 0,087 | 1,6 | 5,83 |

Примечание: *ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон сульфат.

На протяжении всего периода наблюдения у пациента В. отсутствовали клинические признаки минералокортикоидной недостаточности, у ребенка не были зафиксированы сольтеряющие кризы при наличии высоких показателей стероидных гормонов и значимом сдвиге ионограммы крови – гиперкалиемии (табл. 2).

В связи с тем, что повышение активности ренина плазмы свидетельствует в пользу дефицита минералокортикоидов [1, 2, 7], проведено исследование уровня ренина плазмы крови (табл. 3). Аналогично показателям гормонального спектра и электролитов плазмы крови значения ренина плазмы у пациента не соответствовали клиническим проявлениям и проводимой терапии.

Для окончательной верификации диагноза на первом этапе осуществлялся поиск наиболее частых мутаций в гене CYP21 [3, 4, 15]. Проведенное молеку-

лярно-генетическое исследование выявило мутацию CYP21 – делецию гена delA2 в гомозиготном состоянии, после чего было проведено комплексное генетическое исследование образцов периферической венозной крови у пробанда для подтверждения диагноза наследственного заболевания ВДКН путем секвенирования гена 21-гидроксилазы (CYP21A2) в гомозиготном состоянии. Так как метод имеет ограничения по типам мутаций вставка или выпадение, был применен другой алгоритм и выявлена делеция гена CYP21A2 в гомозиготном состоянии. По результатам молекулярной диагностики предполагается наличие сольтеряющей формы ВДКН. Выставлен диагноз: Врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма, мутация делеция гена delA2 в гомозиготном состоянии, аутосомно-рецессивный тип наследования, стадия медикаментозной субкомпенсации. Урогенитальный синус по Prader III.

Динамика показателей ионограммы пациента В.

| Период | Калий, РИ 3,4–4,7 ммоль/л | Натрий, РИ 133–146 ммоль/л |
|-----------------|---------------------------|----------------------------|
| 2018 год | | |
| август | 6,5 | 129 |
| сентябрь | 7,5 | 129 |
| октябрь | 6,7 | 136 |
| ноябрь | 5,75 | 127 |
| 2019 год | | |
| январь | 5,61 | – |
| апрель | 5,64 | 129 |
| май | 5,4 | 136 |
| июнь | 5,3 | 134 |
| июль | 5,4 | – |
| август | 5,31 | – |
| сентябрь | 5,0 | 136 |
| октябрь | 5,07 | – |
| ноябрь | 4,99 | – |
| декабрь | 5,03 | 133 |
| 2020 год | | |
| февраль | 4,99 | 137 |

Таблица 3

Динамика показателей ренина плазмы пациента В.

| Период | Ренин плазмы, РИ 4,4–46,1 мкМЕ/мл |
|-----------------|-----------------------------------|
| 2018 год | |
| август | 62,9 |
| 2019 год | |
| февраль | 32,9 |
| июнь | > 500 |
| июль | 74,4 |

Препаратом выбора для лечения детей с ВДКН является таблетированный гидрокортизон из расчета 20 мг/м², при сольтертяющей форме дополнительно требуется терапия минералокортикоидом флудрокортизоном из расчета 0,05–0,15 мг/м² [1, 11].

В настоящее время ребенок продолжает получать заместительную терапию: гидрокортизон (кортеф) – 17,5 мг/сут., на 3 приема (07:00, 14:00, 21:00); флудрокортизон (кортинефф) – 0,2 мг/сут., 2 раза в сутки (07:00, 21:00). На фоне приема вышеуказанных доз глюко- и минералокортикоидов уровень 17-окси-

прогестерона как гормонального маркера дефицита 21-гидроксилазы составлял от 1,65 до 60,63 нг/мл (РИ 0,7–2,3 нг/мл).

Ежемесячный контроль уровней 17-ОН, ДГЭА-С, общего тестостерона, АКТГ, ионограммы показал отсутствие достижения референсных значений. Уровень 17-ОН в динамике со значительным снижением, однако постоянно с превышением референсных интервалов. С учетом проведения молекулярно-генетического исследования и выявления мутации СYP21 – делеция гена delA2 в гомозиготном состоянии, диагноз вери-

фицирован и не подвергается сомнению. Повышение дозы гидрокортизона и флудрокортизона не приводило к значимому снижению показателей сыворотки крови. Коррекция препаратов производится с целью подбора минимальной эффективной дозы препаратов в зависимости от показателей гормонального фона и уровня электролитов крови [14–15]. Учитывая отсутствие жалоб и клинических проявлений декомпенсации состояния ребенка, было принято решение о продолжении терапии стандартными рекомендованными дозами гидрокортизона и флудрокортизона [14–15].

В ближайшие 6 месяцев пациентке В. планируется выполнение феминизирующей пластики в федеральном специализированном центре.

Развитие у новорожденных женского пола вирильной формы адреногенитального синдрома связано с выраженной гиперандрогенией, формирующейся уже во внутриутробном периоде и приводящей к нарушению формирования наружных половых органов по бисексуальному типу [1, 7]. Вирилизация плода начинается внутриутробно с 20–25-й недели гестации, с момента начала функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. После рождения обращает на себя внимание гетеросексуальное строение наружных половых органов девочек: гипертрофия клитора различной степени, сращение больших половых губ с формированием единого мочеполювого отверстия у основания клитора (урогенитальный синус). Индивидуальные особенности метаболизма предшественников андрогенов и различия в активности периферических рецепторов андрогенов определяют степень выраженности клинических проявлений при дефиците 21-гидроксилазы [11].

Сольтерная форма врожденной дисфункции коры надпочечников характеризуется более значимым дефицитом 21-гидроксилазы. В результате многообразия мутаций гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазы, формируются значительные различия уровней 17-ОНП. Типичным, как и при вирильной форме, для пациентов является потемнение кожных покровов. С первых недель жизни ребенка эта форма характеризуется обильными срыгиваниями, переходящими в рвоту, расстройством стула, выраженной дегидратацией и гипотонией, быстрой потерей массы тела и развитием аддисонического криза [7, 10, 11]. Представленная симптоматика часто приводит к неправильной диагно-

стике кишечного токсикоза, экзикоза инфекционного или ферментативного характера [8–10].

Представленный клинический случай демонстрирует несоответствие клинической картины и данных лабораторных исследований. С момента рождения и до настоящего времени у ребенка не отмечались клинические проявления минералокортикоидной недостаточности, несмотря на результаты лабораторных методов исследований и выявленную мутацию CYP21 – делеция гена delA2 в гомозиготном состоянии. В то же время для достижения медикаментозной компенсации и, прежде всего, нормализации уровня 17-оксипрогестерона как основного лабораторного маркера компенсации ВДКН ребенку требуется применение достаточно высоких доз глюко- и минералокортикоидов. В случае возникновения интеркуррентных заболеваний пациенту требуется увеличение ежедневной дозы глюкокортикоидов (в 1,5–2 раза) и минералокортикоидов с целью предотвращения острого надпочечникового криза [9, 14, 15]. В нашем случае при возникновении у ребенка респираторных заболеваний в течение 1-го года жизни не потребовалось увеличения дозы заместительной гормональной терапии ввиду отсутствия появления дополнительных симптомов и декомпенсации заболевания.

Представленное наблюдение демонстрирует несоответствие клинических и диагностических маркеров у ребенка с сольтерной формой ВДКН, подтвержденной генетически, что определяет сложность подбора и коррекции заместительной гормональной терапии и необходимость дальнейшего поиска более редких точечных микроконверсий гена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение в клиническую практику неонатального скрининга и появление возможностей молекулярно-генетического тестирования значительно облегчили и ускорили диагностику ВДКН. Однако сложности ведения ребенка на 1-м году жизни, необходимость терапии с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента требуют дальнейшего изучения, широкого представления на конференциях и в печати нетипичных случаев заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карева М. А., Орлова Е. М. Адреногенитальный синдром: прошлое, настоящее, будущее // Проблемы эндокринологии. 2011. № 1. С. 66–70.
2. Гирш Я. В. Современные подходы к диагностике и терапии эндокринных заболеваний в детском возрасте. Сургут : ИЦ СурГУ, 2016. 145 с.
3. Kaur J., Casas L., Bose H. S. Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia due to STAR Mutations in a Caucasian Patient // Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2016. 6 p. DOI 10.1530/EDM-15-0119.
4. Meimaridou E., Hughes C. R., Kowalczyk J., Chan L. F., Clark A. J., Metherell L. A. ACTH Resistance: Genes and Mechanisms // Endocr Rev. 2013. No. 24. P. 57–66. DOI 10.1159/000342504.
5. Tsai S. L., Green J., Metherell L. A. Primary Adrenocortical Insufficiency Case Series: Genetic Etiologies More Common than Expected // Horm Res Paediatr. 2016. No. 85 (1). P. 35–42. DOI 10.1159/000441843.

REFERENCES

1. Kareva M. A., Orlova E. M. Adrenogenital Syndrome: Past, Present, Future // Endocrinology Problems. 2011. No. 1. P. 66–70. (In Russian).
2. Girsh Ya. V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of endocrine diseases in childhood: teaching aid. Surgut State University. Surgut : PC at Surgut State University, 2016. 145 p. (In Russian).
3. Kaur J., Casas L., Bose H. S. Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia due to STAR Mutations in a Caucasian Patient // Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2016. 6 p. DOI 10.1530/EDM-15-0119.
4. Meimaridou E., Hughes C. R., Kowalczyk J., Chan L. F., Clark A. J., Metherell L. A. ACTH Resistance: Genes and Mechanisms // Endocr Rev. 2013. No. 24. P. 57–66. DOI 10.1159/000342504.
5. Tsai S. L., Green J., Metherell L. A. Primary Adrenocortical Insufficiency Case Series: Genetic Etiologies More Common than Expected // Horm Res Paediatr. 2016. No. 85 (1). P. 35–42. DOI 10.1159/000441843.

6. Chernushin S. U., Livshyts L. A. Methodology of Analysis of Mutations of Gene of CYP21A2 in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia // *Biotechnologia Acta*. 2014. No. 7 (1). P. 75–79.
7. Карева М. А. Аденогенитальный синдром: современные аспекты диагностики и лечения // *Фарматека*. 2011. № 9. С. 34–38.
8. Шабалов Н. П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. М. : МЕДпресс-информ, 2018. 416 с.
9. Смирнов В. В. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: этиопатогенез, клиника, лечение // *Лечащий врач*. 2015. № 12. С. 34–38.
10. Солнцева А. В., Семенович А. И., Семенович Ю. И. Особенности диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников // *Медицинские новости*. 2013. № 1. С. 17–20.
11. Lin-Su K., Harbison M. D., Lekarev O. Final Adult Height in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia Treated with Growth Hormone // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96, No. 6. P. 1710–1718.
12. Gehrman K., Engels M., Bennecke E. et al. Sexuality in Males With Congenital Adrenal Hyperplasia Resulting From 21-Hydroxylase Deficiency // *J Endo Soc*. 2019. No. 3 (8). P. 1445–1456.
13. Молашенко Н. В., Сазонова А. И., Трошина Е. А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у взрослых пациентов: алгоритм диагностики и лечения // *Медицинский консилиум*. 2017. Т. 19, № 4. С. 70–74.
14. Дедов И. И., Петеркова В. А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М. : Практика, 2014. 442 с.
15. Карева М. А., Чугунов И. С. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // *Проблемы эндокринологии*. 2014. № 2. С. 42–50.
6. Chernushin S. U., Livshyts L. A. Methodology of Analysis of Mutations of Gene of CYP21A2 in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia // *Biotechnologia Acta*. 2014. No. 7 (1). P. 75–79.
7. Kareva M. A. Adrenogenital Syndrome: Current Aspects of Diagnosis and Treatment // *Farmateka*. 2011. No. 9. P. 34–38. (In Russian).
8. Shabalov N. P. Diagnosis and treatment of endocrine diseases in children and adolescents: teaching aid. Moscow : MEDpress-inform, 2018. 416 p. (In Russian).
9. Smirnov V. V. Congenital Dysfunction of the Adrenal Cortex in Children: Etiopathogenesis, Clinical Features, Treatment // *Attending Doctor*. 2015. No. 12. P. 34–38. (In Russian).
10. Solnceva A. V. Cemenovich A. I., Cemenovich J. I. Diagnostic Features of the Nonclassical Form of Congenital Adrenal Cortex Dysfunction // *Medical news*. 2013. No. 1. P. 17–20. (In Russian).
11. Lin-Su K., Harbison M. D., Lekarev O. Final Adult Height in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia Treated with Growth Hormone // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96, No. 6. P. 1710–1718.
12. Gehrman K., Engels M., Bennecke E. et al. Sexuality in Males With Congenital Adrenal Hyperplasia Resulting From 21-Hydroxylase Deficiency // *J Endo Soc*. 2019. No. 3 (8). P. 1445–1456.
13. Molashenko N. V., Sazonova A. I., Troshina E. A. Congenital Dysfunction of the Adrenal Cortex in Adult Patients: an Algorithm for Diagnosis and Treatment // *Consilium Medicum*. 2017. Vol. 19, No. 4. P. 70–74. (In Russian).
14. Dedov I. I., Peterkova V. A. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases. Moscow : Practice, 2014. 442 p. (In Russian).
15. Kareva M. A., Chugunov I. S. Federal Clinical Guidelines – Protocols for Managing Patients with Congenital Dysfunction of the Adrenal Cortex in Childhood // *Endocrinology Problems*. 2014. No. 2. P. 42–50. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гирш Яна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: yanaef@yandex.ru

Курикова Екатерина Александровна – клинический ординатор, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: 0.7.0.4.9.4@list.ru

ABOUT THE AUTHORS

Yana V. Girsh – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Children's Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: yanaef@yandex.ru

Ekaterina A. Kurikova – Resident Medical Officer, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: 0.7.0.4.9.4@list.ru

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА: ПРИНЦИПЫ, МЕТОДЫ, ПРИМЕНЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А. Н. Чернов¹, О. С. Глозов¹, М. Ю. Донников², Л. В. Коваленко²,
Л. Д. Белоцерковцева^{2,3}, А. С. Глозов⁴

¹ Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия

² Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

³ Сургутский клинический перинатальный центр, Сургут, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Цель – провести обзор литературы, посвященной вопросам эффективности современной пренатальной диагностики, основанной на использовании внеклеточной ДНК или РНК плода. **Материал и методы.** Проанализированы зарубежные публикации, работы отечественных ученых, а также клинические рекомендации, размещенные в базах данных Scopus, PubMed, КиберЛенинка и др. Ключевые слова для поиска: инвазивная, неинвазивная пренатальная диагностика, внеклеточная ДНК плода. Глубина поиска – 7 лет. **Результаты.** На примерах из литературы показана диагностическая ценность внеклеточной ДНК или РНК плода для обнаружения хромосомных анеуплоидий и других наследственных заболеваний. Описаны преимущества и недостатки методов пренатальной диагностики, области ее применения и перспективы.

Ключевые слова: инвазивная, неинвазивная пренатальная диагностика, внеклеточная ДНК плода, перспективы пренатальной диагностики.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Донников Максим Юрьевич, e-mail: donnikov@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, генетические аномалии встречаются у 5 % новорожденных и являются причиной ежегодной смертно-

сти 3,3 млн детей в возрасте до 5 лет. Еще 3,2 млн младенцев рождаются инвалидами [1]. В России в 2018 г. заболеваемость врожденными аномалиями у де-

PRENATAL GENETIC TESTING: PRINCIPLES, METHODS, APPLICATION AND PROSPECTS

A. N. Chernov¹, O. S. Glotov¹, M. Yu. Donnikov², L. V. Kovalenko²,
L. D. Belotserkovtseva^{2,3}, A. S. Glotov⁴

¹ City Hospital No. 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russia

² Surgut State University, Surgut, Russia

³ Surgut Regional Clinical Prenatal Centre, Surgut, Russia

⁴ Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D. O. Ott, Saint Petersburg, Russia

The study aims to review the literature on the effectiveness of modern prenatal testing based on the use of cell-free DNA or RNA of the fetus. **Material and methods.** Foreign publications, the work of Russian scientists, as well as clinical guidelines posted in the databases of Scopus, PubMed, CyberLeninka, and others are analyzed. The used keywords are invasive, noninvasive prenatal testing, cell-free fetal DNA. The search depth is 7 years. **Results.** Examples from the literature show the diagnostic value of cell-free DNA or RNA of the fetus for the detection of chromosomal aneuploidy and other hereditary diseases. The advantages and disadvantages of methods of prenatal testing its application and prospects are described.

Keywords: invasive, noninvasive prenatal testing, methods, cell-free fetal DNA, prospects of prenatal diagnostics.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Maksim Yu. Donnikov, e-mail: donnikov@gmail.com

тей в возрасте до 14 лет составила 1 043,2 случая на 100 000 населения, или 0,6 % в общей структуре заболеваемости [2]. Основными этиологическими факторами инвалидности детей в данной возрастной группе являются состояние здоровья беременных женщин и воздействие тератогенных факторов [3]. К последним относятся инфекционные заболевания, ионизирующее излучение, радионуклиды, противоопухолевые, гормональные препараты и наркотические вещества. Наследственные факторы врожденных пороков развития обуславливают 40–50 % ранней младенческой смертности и детской инвалидности и формируют генетический груз популяции, проявляющийся у 5 % человечества [4].

Для ранней диагностики врожденных аномалий у плода разработан и применяется комплекс диагностических, прогностических скрининговых технологий и методов – пренатальная генетическая диагностика (ПГД), результаты которой позволяют родителям ребенка в случае выявления у него патологии принять взвешенное решение о продолжении или прекращении беременности.

Цель – провести обзор литературы, посвященной вопросам эффективности современной пренатальной диагностики, основанной на использовании внеклеточной ДНК или РНК плода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы зарубежные публикации, работы отечественных ученых и клинические рекомендации. Поиск литературы в базах данных Scopus, PubMed, КиберЛенинка и др. осуществлялся по ключевым словам: инвазивная, неинвазивная пренатальная диагностика, внеклеточная ДНК плода. Глубина поиска – 7 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Важнейшим событием в пренатологии было открытие в 1997 г. гонконгским ученым Д. Лоу внеклеточной ДНК плода (вкДНК) в кровотоке беременной [5]. Считается, что основным источником вкДНК плода являются апоптотические клетки плаценты, проникающие в кровоток матери. Присутствие вкДНК плода в крови матери может быть установлено начиная с пятой недели беременности, а ее количество оценивается в 0,4–11,4 %, по другим данным – в 6–10 % от общего количества ДНК крови.

Внеклеточная ДНК крови представлена низкомолекулярной фракцией, большинство ее молекул имеют размер в 300–1 500 пар нуклеотидов, а концентрация имеет широкий индивидуальный диапазон (1–100 нг/мл). На содержание вкДНК плода оказывают влияние срок гестации и вес матери (индекс массы тела). Уровень вкДНК плода постепенно повышается по мере течения беременности, достигая максимума в 20 % от общей вкДНК перед родами. С увеличением веса матери концентрация вкДНК плода снижается с 11,7 % при 60 кг до 3,9 % при 160 кг, что обусловлено повышенным уровнем материнской вкДНК вследствие апоптоза клеток жировой ткани у женщин с ожирением [5]. На уровень вкДНК плода также оказывают влияние и другие факторы [5].

Открытие вкДНК плода способствовало разработке и применению технологий неинвазивной пренатальной диагностики (НИПД) и методов, позволяющих проводить с ней дальнейшие манипуляции: секвени-

рование ее последовательности для установления тканевого и клеточного происхождения; идентификацию принадлежности к хромосоме, что позволяет сравнить число копий хромосом плода с числом хромосом референсного генома.

Выделение нуклеиновых кислот инвазивными и неинвазивными методами дает возможность определить отцовство на ранних сроках беременности; пол, резус-фактор, хромосомные аберрации (например, трисомии); аномалии развития органов и тканей у плода; микроделеционные синдромы; мутации сцепленных с полом заболеваний или предрасполагающих к развитию онкологических заболеваний с манифестацией в зрелом или пожилом возрасте (ретинобластомы); наследственные митохондриальные болезни. ПД с HLA-типированием проводят для выявления наследственных заболеваний, осложненных гемобластомами и др. [6]

Области применения пренатальной диагностики: пол ребенка. Установление пола плода проводится как для планирования семьи, так и по медицинским показаниям. Такая диагностика назначается группе женщин с высоким риском рождения ребенка с аутосомно-доминантными, наследуемыми по отцовской линии (хорея Хантингтона, миотоническая дистрофия, гемофилия), и аутосомно-рецессивными заболеваниями, фенотипическое проявление которых возможно, когда мутации отличаются у отца и матери [7]. Также показаниями к проведению диагностики являются врожденная гиперплазия коры надпочечников и пороки развития мочеполовой системы у плода.

Установление пола плода может проводиться при помощи инвазивных и неинвазивных методов. Например, методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) на пятой неделе можно идентифицировать пол эмбриона. P. G. Scheffer и соавт. провели данное тестирование 201 беременной и показали 100 %-ю чувствительность и специфичность метода ПЦР-РВ [8]. Неинвазивная диагностика пола плода у 43 беременных женщин методом ПЦР-РВ, проведенная О. В. Малышевой и В. С. Барановым, показала следующие результаты: в 36 образцах крови пол был определен правильно, в 5 образцах получен неопределенный результат, а в 2 – ложноположительный. Чувствительность теста составила 95,3 %, специфичность 92 % [9]. Однако, как правило, у 4 % беременных наблюдается очень низкая концентрация ДНК в плазме крови, и идентификация у них пола плода методами НИПД невозможна.

Пренатальная диагностика: резус-фактор плода. Около 15 % населения гомозиготны по делеции гена RHD и имеют отрицательный резус-фактор. Люди с положительным резус-фактором имеют одну или две копии этого гена. Однако при беременности RhD- матери RhD+ плодом у женщины развивается иммунный ответ на RhD-антиген эритроцитов эмбриона, который может привести к гемолитической болезни (ГБ) плода и новорожденного у 20–25 % резус-отрицательных беременных. В 38 % случаев, когда резус-отрицательная беременная вынашивает резус-отрицательного ребенка, необходимость в иммунопрофилактике ГБ отсутствует. Сегодня все RhD- женщины, беременные RhD+ плодом, проходят обследование на присутствие и титр анти-RhD- антител. Если антитела не выявляются, то на 28-й неделе беременности RhD- женщинам внутримышечно вводят анти-RhD- имму-

ноглобулин для предотвращения иммунизации RhD-антигеном плода. Диагностика ГБ может проводиться после взятия крови у плода в результате кордоцентеза (КЦ) или при выделении вкДНК методами НИПД [10].

Поскольку антиген резус-фактора присутствует у эмбриона, но отсутствует у матери, он может быть идентифицирован с помощью методов НИПД, основанных на определении внеклеточной ДНК плода. Отечественные ученые А. Н. Маркелова и др. [11] определяли резус-фактор плода в образцах крови, полученных от 100 беременных женщин, методом ПЦР-РВ с помощью набора «ДНК-резус ребенка» (Ген-Технология, РФ) и получили 100 %-ю чувствительность и специфичность данного метода. Диагностические мероприятия, направленные на выявление резус-фактора плода, позволяют снизить финансовые расходы на анти-RhD- иммуноглобулин, определение титра антител у RhD- женщин, беременных RhD- плодом [6].

Пренатальная диагностика: анеуплоидии. Неинвазивное пренатальное генетическое тестирование, основанное на методах НИПД, все чаще применяется в клинической практике для выявления у плода анеуплоидий (в большей части – трисомий) [12]. Наиболее частыми хромосомными aberrациями у эмбриона являются трисомии по 21-й (синдром Дауна), 18-й (синдром Эдвардса), 13-й хромосомам (синдром Патау) и моносомии по X хромосоме (синдром Шерешевского – Тернера). Существуют исследования, показывающие, что при наличии хромосомных aberrаций у плода уровень его вкДНК в крови матери возрастает, например, при синдроме Дауна – в 2 раза [13]. Поскольку НИПД основана на анализе выявленной в крови матери вкДНК плода, проведение этих тестов целесообразно, когда уровень вкДНК будет достаточным, т. е. с 11–12 недели беременности. Срок выполнения исследования – 7–10 дней [9]. Определение методами НИПД трисомий плода на основе его вкДНК показало высокую чувствительность и специфичность при одноплодной беременности.

В основе выявления анеуплоидий методами ПЦР-РВ и секвенирования лежит количественное определение ДНК плода и ее однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). При этом ДНК секвенируется и идентифицируется по ее принадлежности к определенной хромосоме на основе сравнения с референсным геномом человека. Методы, основанные на выявлении полиморфизмов, идентифицируют количество копий хромосом через поиск аллельных различий. Диагностическая точность НИПД для определения трисомии по 21-й хромосоме была оценена в клиническом исследовании, в котором приняли участие 2 232 беременных, из которых 1 946 были дополнительно протестированы на трисомии по 18-й и 13-й хромосомам. Чувствительность и специфичность анализа для трисомии по 21-й и 13-й хромосомам составили 100 %, а для трисомии по 18-й хромосоме – 80 % и 99,8 % соответственно [14]. В медицинском центре «Геноаналитика» при МГУ им. М. В. Ломоносова (Москва) разработан на основе секвенирования ДНК плода и выполняется ДОТ-тест (диагностика основных трисомий), который позволяет с 99,7 %-й чувствительностью обнаружить анеуплоидии 21-й, 18-й, 13-й и половых хромосом [15]. Однако в крови матери содержится небольшое количество вкДНК плода при многократно превышающем количестве вкДНК матери. Поскольку трисомии у эмбриона часто имеют материнское про-

исхождение, ДНК непарных хромосом будет одинаковой у матери и плода. Чтобы преодолеть эти ограничения, было предложено проводить количественное определение РНК плода в плазме крови матери с целью оценки экспрессии специфичных для плаценты генов, находящихся на 21-й, 18-й и 13-й хромосомах [16]. Второй подход основан на эпигенетических межтканевых различиях вкДНК плода (из плаценты) и вкДНК матери (из гемопоэтических клеток). Тканеспецифические особенности метилирования локусов этих ДНК используют для выделения вкДНК плода [9].

Применяемые методы неинвазивного тестирования (биомаркеры сыворотки крови матери и др.) являются косвенными. Окончательный диагноз может быть поставлен только после амниоцентеза, когда анализу подвергаются клетки плода, а не его вкДНК [9].

Диагностика других генетических патологий у плода. В научной литературе встречаются исследования, в которых технологии НИПД применяются для выявления других генетических синдромов и мутаций. Например, коллектив австралийских авторов обнаружил с помощью полноэкзомного секвенирования (WES) гетерозиготную *de novo* нонсенс-мутацию в гене ZEB2 у эмбриона с синдромом Мауэта – Уилсона (Mowat–Wilson syndrome, MWS), характеризующуюся умственной отсталостью, лицевым дисморфизмом, эпилепсией, болезнью Гиршпрунга, аномалиями мозолистого тела и пороками сердца [17]. Исследователи из Канады и Саудовской Аравии, используя полноэкзомное секвенирование, идентифицировали у 5 пациентов биаллельные варианты гена DDX11, связанного с развитием «синдрома варшавского повреждения» (Warsaw breakage syndrome, WBS). Это редкая когезинопатия, которая характеризуется пренатальной и постнатальной задержкой роста, микроцефалией, кохлеарной гипоплазией и нейросенсорной тугоухостью [18]. Коллектив авторов из университета Николая Коперника (Польша) с помощью методов FISH и aCGH выявил у 12-недельного эмбриона сбалансированную вставку *ins* (7,3) (q21.2; q12.3q29) на 3-й хромосоме, что подтвердило диагноз синдрома 3q21-qter дупликации [19]. С помощью многоцветового метода FISH ученые смогли обнаружить дополнительные маркерные хромосомы (sSMC), образованные в результате *de novo* мозаицизма из 13/21, X, 3-й и 17-й хромосом у 4 эмбрионов. По хромосомному происхождению sSMC, размеру и степени мозаицизма sSMC определяют прогноз [20].

Исследования ученых НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта (НИИ АГиР, Санкт-Петербург, Россия), проведенные с помощью методов FISH, aCGH и кариотипирования, позволили идентифицировать у 28-летней пациентки несбалансированный по локусу 8p23 кариотип: в 18p11.3 области обнаружены концевые делеции, а в 8p22 – дупликация. У пациентки была одна нормальная 8-я и одна производная 18-я хромосомы, тогда как одна производная хромосома была продуктом слияния 8-й и 18-й хромосом и содержала делеции их субтеломерных областей коротких плеч и обе центромеры. При выполнении aCGH в производной хромосоме были определены размеры делеций и дупликаций. Области делеций и дупликаций содержали 44 гена: 16 – в области 8p-делеции, 12 – в области 8p-дупликации, 15 – в области 18p-делеции и 1 ген – в области 18q-дупликации [21].

Таким образом, применение технологий НИПД позволяет идентифицировать как распространенные хромосомные аномалии, так и редкие мутации и генетические синдромы у плодов с целью верификации точного клинического диагноза. Повышенные концентрации вкДНК плода могут наблюдаться и при других патологиях беременности (самопроизвольном выкидыше, преждевременных родах, гестозе, многоплодии, преэклампсии) и служить маркером ранней диагностики осложнений беременности [9]. Методы НИПД, как и инвазивные методы (кордоцентез), могут применяться в диагностике моногенных заболеваний (гемофилии А и В, гемоглобинопатий, β -талассемии), а также нарушений кислотно-основного, биохимического и гормонального статуса у плода в результате осложненного анамнеза беременности [9].

Методы пренатальной диагностики: кариотипирование. Для кариотипирования клетки плода могут быть получены в результате хорионбиопсии, плацентоцентеза, амиоцентеза, кордоцентеза на 13–21-й неделях гестационного срока. Детализация структуры хромосом в кариотипах стала возможной с появлением методик дифференциального окрашивания хромосом. В настоящее время самым частым методом кариотипирования в медицинской генетике является G-дифференциальное окрашивание хромосом, позволяющее определять внутрихромосомные (дупликации, инверсии, делеции) и межхромосомные (транслокации) аберрации, а также маркерные хромосомы для диагностики врожденных нарушений численности или структуры хромосом [22]. В свою очередь кариотипирование трисомий 13-й, 18-й, 21-й хромосом и анеуплоидии половых хромосом является самым частым показанием к проведению инвазивных диагностических процедур.

Инвазивные методы пренатальной диагностики. Хорионбиопсия. Начиная с 70–80-х годов XX века в медицине применяются инвазивные методы пренатальной диагностики (хорионбиопсия, плацентоцентез, амиоцентез, кордоцентез) с целью получения фетальных клеток для их последующего цитогенетического (кариотипирования хромосом), молекулярно-генетического, биохимического анализа и определения тактики ведения беременности [9]. В настоящее время биопсия хориона проводится в I триместре беременности (начиная с 9,5 недели) путем одно- или двухигольной трансабдоминальной аспирационной биопсии. Например, одноигольный вариант методики проводится в НИИ АГиР им. Д. О. Отта РАМН при помощи иглы с мандреном для биопсии под контролем ультразвуковых датчиков, снабженных пункционными адаптерами [23]. При двухигольном варианте трансабдоминальной хорионбиопсии применяются проводниковая и биопсийная (внутренняя) иглы. При этом наружная игла используется как троакар и вводится в миометрий, а внутренняя длинная игла погружается в хорион. При такой модификации имеется возможность повторной аспирации хориона без дополнительного прокола брюшной стенки. Также существует трансцервикальный доступ для взятия хорионбиопсии (через шейку матки) [23].

Амиоцентез. Сегодня амиоцентез является самым распространенным в мире инвазивным методом, который сочетает простоту и низкий уровень осложнений – 0,2–2,0%. Амиоцентез проводится во II триместре беременности под ультразвуковым контролем

для получения 10–15 мл околоплодных вод с клетками плода в целях кариотипирования или выявления врожденных и наследственных заболеваний [10, 23]. Однако для проведения молекулярно-генетических исследований на амниоцитах их необходимо длительно (до 28 суток) культивировать [23].

Кордоцентез. Кордоцентез состоит в получении 1–3 мл крови плода из вены пуповины в результате внутриматочной пункции под анестезией и ультразвуковым контролем во II и III триместрах беременности (после 20 недели) для ПД врожденных, наследственных заболеваний, резус-конфликта и гемолитической болезни у плода. Существует одно- или двухигольная модификация метода. Более ранним вариантом КЦ было получение крови плода из сосудов пуповины при помощи трансабдоминальной трансплацентарной пункции в области «корня» пуповины методом «свободной руки» [10, 23].

В последнее время в инвазивной ПД также широко стали использоваться молекулярно-генетические методы: ПЦР-РВ, сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (aCGH), NGS, мультиплексная амплификация лигированных зондов (MLPA), флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) [24]. Более подробное описание этих методов будет приведено ниже.

К факторам, оказывающим влияние на результаты инвазивной ПД, относятся: метод диагностики, возраст беременной, осложненный акушерский анамнез, опыт врача и оснащенность медицинского учреждения [23]. По данным специалистов лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГиР им. Д. О. Отта, риск прерывания беременности после ИПД составляет менее 0,3%, что меньше, чем риск самопроизвольного прерывания беременности (1,2%) [25]. Однако частым осложнением кордоцентеза в 6,2% случаев является риск антенатальной гибели плода [10]. В настоящее время по-прежнему только инвазивные методы могут с абсолютной точностью диагностировать у эмбриона наличие хромосомных аномалий.

Методы неинвазивной пренатальной генетической диагностики (НИПД). НИПД основана на исследовании вкДНК или вкРНК плода при заборе клеток плода из крови матери [6]. ДНК или РНК-методы используются в зависимости от того, какие образцы (вкДНК или вкРНК плода) берутся для исследования в качестве генетического материала. В свою очередь ДНК-методы подразделяются на генетические и эпигенетические.

Генетические методы: ДНК-методы. ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). ПЦР в реальном времени отличается от обычной (качественной) ПЦР тем, что в ПЦР-РВ количество двуцепочечной ДНК оценивается при помощи олигонуклеотидных проб или флуоресцентных красителей в каждом цикле амплификации. При этом флуоресцентный сигнал улавливается оптическими датчиками амплификатора, а содержание ДНК в образце рассчитывают по калибровочным кривым. Также этот метод, в отличие от обычной ПЦР, не требует проведения гель-электрофореза для визуализации продуктов амплификации [26]. Метод обладает высокой производительностью, чувствительностью и низкой себестоимостью по сравнению с кариотипированием.

Однако при проведении ПЦР могут наблюдаться ложноположительные результаты, появление которых связано с контаминацией при выделении ДНК

или при постановке ПЦР, а также с существованием «исчезающих близнецов». В последнем случае от «исчезнувшего близнеца» может сохраняться часть плаценты, клетки которой попадают в кровоток матери, где присутствуют совместно с вкДНК развившегося эмбриона. Иногда полиморфные аллели гомологичных хромосом у плода могут быть одинаковыми или присутствуют необычные аллели изучаемого локуса, что затрудняет диагностику методом ПЦР-РВ [22]. Эти ограничения не позволяют ПЦР достичь чувствительности в 100 %. В метаанализе, включающем 90 исследований 9 965 беременных женщин и 10 587 родившихся детей, чувствительность составила 96,6 %, специфичность – 98,9 % [27].

Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH).

В методе FISH используются ДНК-зонды, которые гибридизуются с комплементарными целевыми последовательностями ДНК в образце, что позволяет определить их локализацию и количество в метафазных или интерфазных хромосомах *in situ* [23]. Существует множество разновидностей FISH, в том числе: многоцветный FISH (multicolor FISH), при котором одновременно применяются три и более флуорохромов для мечения ДНК; мультиплексный FISH (multiplex FISH), включающий зонды для полной окраски всех 24 хромосом человека (whole-chromosome painting-based mFISH probe); FISH многоцветного формирования полос на хромосомах (multicolorbanding, или m-banding), позволяющий дифференцировать локусы хромосомы на уровне полос [23]. Наборы локус-специфичных зондов используют для идентификации и оценки количества копий генов-мишеней и локусов. Применение таких наборов зондов позволяет в течение 24 ч после хорионбиопсии и амниоцентеза обнаружить анеуплоидии хромосом, дупликации, инсерции, делеции, несбалансированные транслокации участков хромосом у плода. В настоящее время единственным одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) набором зондов FISH для скрининга анеуплоидий на амниоцитах является AneuVysion Multicolor DNA Probe Kit от Abbott Laboratories (США), включающий два локус-специфических зонда 13q14 и 21q22.13~22.2 и три α -сателлитных ДНК-зонда для хромосом X, Y и 18 [28].

Используя наборы зондов для FISH-анализа, можно одновременно провести скрининг образцов плода на врожденные синдромы. При проведении скрининга методом НИПД у 149 беременных женщин в одном случае у плода были одновременно обнаружены трисомии по 13-й и 21-й хромосомам. В метафазной пластинке этого образца с помощью полнохромосомных зондов FISH к 13-й и 10-й хромосомам подтверждена трисомия по длинному плечу 13-й хромосомы (13q22→qter) и дополнительно выявлена частичная моносомия по 10-й хромосоме (10q25→qter) [29]. Иногда при проведении FISH-анализа могут наблюдаться ложноположительные или ложноотрицательные результаты [28]. Несмотря на данное обстоятельство, метод FISH является быстрым, надежным тестом, позволяющим идентифицировать с более чем 99 %-й точностью хромосомные и генные aberrации в клетках плода.

Микрожидкостная флуоресцентная *in situ* гибридизация (Microfluidics FISH). Исследователи из Поморского медицинского университета (Щецин, Польша) в 2017 г. разработали микрожидкостный

FISH-метод, основанный на применении микрочипа MicroFIND®, захватывающего клетки плода из амниотической жидкости и анализирующего их методом FISH. Используя образцы амниотической жидкости, полученные от 52 пациенток после амниоцентеза, ученые сравнили эффективность скрининга на выявление анеуплоидий в 21-й, 13-й, 18-й и половых хромосомах данным методом с классическим FISH и кариотипированием. Из 52 образцов амниотической жидкости в 10 (20 %) были выявлены хромосомные aberrации, причем у 7 плодов была трисомия по 21-й хромосоме. Девять анеуплоидий из 10 были подтверждены обычным FISH и кариотипированием. Таким образом, чувствительность микрожидкостного FISH составила 90 %. При этом данный метод значительно сокращал время анализа и мог выполняться на меньшем количестве образцов [30]. В том же году ученые из Международного колледжа полупроводниковых технологий при Национальном университете Чао-Тун (Синьчжу, Тайвань) разработали систему Cell Reveal™ на основе наноструктурированной кремниевой микрожидкостной платформы, позволяющей захватывать из крови циркулирующие ядросодержащие эритроциты плода и цитотрофобласты с помощью специфических антител. Используя программное обеспечение, исследователи анализировали антигены и идентифицировали иммуноокрашиванием клетки-мишени, затем извлекали клетки для проведения FISH-анализа на другом микрочипе. Валидация методики была проведена на образцах крови, полученных после хорионбиопсии или амниоцентеза от 24 беременных женщин с анеуплоидным или эуплоидным плодами. В результате системой Cell Reveal™ были захвачены из 2 мл крови 1–44 ядросодержащих эритроцитов плода и 1–32 цитотрофобластов. Все эти клетки были подтверждены последующим генетическим анализом с помощью методов FISH и NGS [31].

Мультиплексная амплификация лигированных зондов (multiplex ligation dependent probe amplification, MLPA). Метод MLPA основан на лигировании половинных зондов, комплементарных исследуемым фрагментам ДНК. Количество зондов зависит от численности копий-мишеней у пациента. Например, у пациента с синдромом Дауна имеются три копии хромосомы 21 и будут лигироваться 3 зонда. Количество лигированных зондов определяют методом ПЦР-РВ путем сравнения интенсивности флуоресценции меченных праймеров в тестируемом образце относительно контрольного образца. При одной постановке MLPA позволяет в течение 48 ч определить несколько десятков тестируемых фрагментов, что может применяться при ПД анеуплоидных или микроделеционных синдромов [24].

Хромосомный микроматричный анализ (сравнительная геномная гибридизация на микрочипах, array comparative genomic hybridization, aCGH). При сравнительной геномной гибридизации на микрочипах проводят сопоставление контрольного и исследуемого образцов ДНК, предварительно помеченных зеленым и красным флуоресцентным красителями (зондами) и одновременно вносимых в равных соотношениях для гибридизации с последовательностями референсной ДНК на микроматрице. Последняя содержит множество (100 000 и более) уникальных одноцепочечных олигонуклеотидов, равномерно распределенных по длине всех хромосом. Флуоресцент-

но меченые образцы контрольной и опытной ДНК конкурентно связываются с последовательностями ДНК на микрочипе. Зеленая флуоресценция указывает на делецию исследуемого участка в опытном образце, красная – на инсерцию по сравнению с контрольным. Отсутствие aberrаций в участке опытного образца свидетельствует о гибридизации контрольного и опытного образцов в соотношении 1:1 с референтной последовательностью ДНК на микрочипе. При сканировании с помощью компьютерной программы проводят анализ генетического статуса всех фрагментов ДНК микрочипа, а результат представляют в виде диаграммы. В нашей стране анализ aCGH проводят в НИИ АГиР им. Д. О. Отта (Санкт-Петербург), НИИ медицинской генетики СО РАМН (Томск) и других центрах [32]. Коллективом авторов из НИИ медицинской генетики СО РАМН проведен анализ микроделеций и микродупликаций методом aCGH у 10 спонтанных абортусов, полученных от женщин с анеуплоидией [33]. Микроматрица содержала 110 712 олигонуклеотидных ДНК-мишеней и 59 647 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Ученые идентифицировали у 90 % абортусов 95 микроструктурных аномалий, которые захватывали 422 гена, участвующих в процессах внутриутробного развития.

К преимуществам метода aCGH можно отнести параллельный анализ около 1 000 генов из всех 23 пар хромосом в одном исследовании, разрешающую способность в 1–5 млн пар оснований, автоматизацию и быстроту выполнения (1–3 суток). Постановка aCGH позволяет выявить или исключить до 250 генетических синдромов. К недостаткам анализа aCGH относятся высокая стоимость, ограничения в определении мозаицизма, полиплоидии и других транслокаций, точечных мутаций, тринуклеотидных экспансий, микроделеций и микродупликаций за границами разрешающей способности метода. Имеются сложности с интерпретацией результатов микроаномалий у плода, отсутствующих у его родителей [19]. Наличие в Интернете информационных баз данных DECIPHER [34], DGV [35] частично способствует решению этих проблем.

Областью клинического применения этого анализа является определение хромосомных анеуплоидий, делеций, дупликаций в предимплантационной, пренатальной, постнатальной диагностике и в случае невынашивания беременности [19].

BoBs (BACs-on-Beads™ assay). В основе метода кариотипирования BoBs лежит гибридизация фрагментов ДНК с зондами на полистирольных микросферах (диаметр 5 микрон) или искусственных бактериальных хромосомах (Bacterial Artificial Chromosomes, BACs). Микросферы содержат два флуоресцентных красителя различной интенсивности, что позволяет при их комбинации идентифицировать до 100 микросфер. Когда фрагмент ДНК гибридизуется с зондами, уровень флуоресценции микросфер сканируется лазером и идентифицируется их тип. Анализ уровня флуоресценции образца и нормальной ДНК через 24 ч позволяет определить делеции и дупликации в тестовых фрагментах [36]. Исследователи из университета Гонконга (Китай) провели скрининг 2 153 ДНК образцов крови плодов на выявление анеуплоидий 13, 18, 21-й и половых хромосом с помощью анализа BACs-on-Beads™ и сравнили с результатами, полученными в количественной флуоресцентной ПЦР (QF-PCR), и кариотипированием. BoBs™ позво-

лил установить дополнительно 6 микроделеционных синдромов, которые не были обнаружены при кариотипировании и QF-PCR, однако были пропущены два выявленных QF-PCR случая трисомии. Следовательно, чувствительность BoBs (™) составила 96,7 %, специфичность – 100 % [37].

В одном анализе могут быть исследованы несколько фрагментов из разных целевых участков ДНК. Разработаны наборы BoBs для ПД, позволяющие одновременно идентифицировать трисомии 13, 18, 21-й, делеции X, Y-хромосом, а также микроделеционные синдромы (Вольфа – Хиршхорна, «кошачьего крика», Вильямса, Ди Джорджа, Прадера – Вилли, лиссэнцефалии Миллера – Дикера и Смита – Магениса) в одной постановке [36].

Массовое параллельное секвенирование (MPS) и цифровой анализ выбранных областей (DANSR). MPS позволяет идентифицировать в крови матери последовательности вкДНК плода, принадлежащие любой хромосоме, а также обнаружить избыточную или недостаточную хромосому. Длина каждого прочтения – 36 нуклеотидов, а результат секвенирования определенной библиотеки – последовательность 5 млн фрагментов ДНК, что составляет 6 % генома человека. Затем данные секвенирования сравниваются с последовательностью референтной ДНК и определяется принадлежность каждого фрагмента той или иной хромосоме.

Существуют две технологии MPS: MPSS (Massive parallel signature sequencing) и DANSR (Digital Analysis of Selected Regions). Суть MPSS заключается в секвенировании коротких фрагментов вкДНК плода с последующим анализом их локализации по хромосомам. Так как вкДНК плода является низкомолекулярной, ее можно применять для приготовления библиотек фрагментов ДНК. Собственные исследования авторов, выполненные с использованием MPS, позволили провести анализ вкДНК плода в крови 149 беременных женщин и идентифицировать 21 плод с анеуплоидиями. В 12 случаях был выявлен синдром Дауна, в 5 – синдром Эдвардса, в 2 – синдром Патау, у одной пациентки одновременно обнаружена трисомия по 13-й и 21-й хромосомам, в одном случае – трисомия по X-хромосоме. Кариотипирование клеток плода подтвердило наличие установленных анеуплоидий во всех случаях. Не отмечено ложноположительных результатов, чувствительность метода составила 100 %, специфичность – более 99,9 % [29].

При цифровом анализе выбранных областей (DANSR) одновременно проводятся количественное и селективное секвенирование непалиморфных локусов хромосом [6]. М. Schmid и соавт. [38] проанализировали 47 512 образцов плазмы беременных женщин на наличие трисомий и анеуплоидий половых хромосом у плодов методом DANSR. Измерения вкДНК плода сравнивали с результатами количественного определения Y-последовательности. Авторы наблюдали сильную ($r = 0,97$) корреляцию между вкДНК плода, детектируемой DANSR, и количественным определением последовательности Y-хромосомы. Для определения группы высокого риска по делеции 22q11.2 в 1 953 образцах вкДНК плода у беременных женщин была оценена эффективность Harmony Prenatal Test®. Чувствительность теста составила 75,4 %, а специфичность на 1 614 образцах – 99,5 %. Не было зафиксировано ложноположительных результатов [39].

Преимуществами MPS являются быстрота анализа (2 суток), а также высокая чувствительность (97,9–100 %) и специфичность (99,9–100 %), высокая производительность и низкая стоимость исследования [7]. Точность и специфичность генетических тестов может также повысить применение *in silico* биоинформационного анализа. Недостатками MPS являются высокая стоимость и сложность интерпретации результатов, для чего часто используют биоинформатические методы [38]. Методы MPS и DANSR применяются в НИПД для идентификации анеуплоидий у плода, а также в случаях, когда требуется проанализировать большое количество фрагментов ДНК в образце.

Тест на анеуплоидию с использованием SNP и секвенирования следующего поколения (NATUS).

На анализе избранных одиночных нуклеотидных полиморфизмов основан тест NATUS (Next-generation Aneuploidy Test Using SNPs), в котором *in silico* строятся миллиарды возможных генотипов плода на основе данных о генотипе матери и частотах рекомбинаций. Ученые исследовательского центра эмбриональной медицины имени Харриса при больнице Королевского Колледжа (Лондон, Великобритания) использовали метод NATUS для идентификации трисомий 13-й, 18-й и 21-й хромосом, анеуплоидий половых хромосом на основе секвенирования 19 488 полиморфных локусов этих хромосом в 229 образцах. Этим методом были определены 32 из 32 случаев трисомии 21-й хромосомы, 3 из 3 случаев трисомии 18-й хромосомы, а также трисомия 13-й хромосомы ($n = 1$), моносомия и триплоидия X-хромосомы ($n = 2$, $n = 1$) при отсутствии ложноположительных или ложноотрицательных результатов [12]. В лаборатории «Геномед» (Москва, РФ) проводится Panorama-тест, основанный на технологии NATUS, который позволяет в образцах крови беременной с диагностической точностью более 99,9 % определить хромосомные аномалии у плода (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера) и микроделеционные синдромы (делеции 1р36, «кошачьего крика», Ангельмана, Прадера – Вилли и Ди Джорджи) [40]. Метод способен анализировать аллельное распределение и не нуждается в применении референтной хромосомы.

Высокопроизводительный анализ с амплификацией лигированных зондов (HLPA) и оценкой z-баллов. Исследователи из Института эмбрионально-фетальных заболеваний у взрослых при Шанхайском медицинском университете Цзяо Тонг (Шанхай, Китай) разработали неинвазивный генетический тест – высокопроизводительный анализ с амплификацией лигированных зондов (HLPA) и оценкой z-баллов. Этот тест позволяет быстро выявить анеуплоидию у плода по количественному определению 200 локусов при проведении мультиплексной ПЦР. Метод был апробирован при проведении НИПД на синдром Дауна у 1 182 женщин с одноплодной беременностью. Было обнаружено 19 эмбрионов с трисомией по 21-й хромосоме. Метод имеет 100 %-ю чувствительность и 99,7 %-ю специфичность (1 076/1 079), положительную прогностическую ценность 86,4 % и отрицательную прогностическую ценность 7,1 % для трисомии 21-й хромосомы [41].

Тест с поддержкой штрих-кода для одиночной молекулы ДНК (cfBEST, cfDNA barcode-enabled single-molecule test). Анализ cfBEST был применен для количественного определения аллелей моногенных

расстройств на примере β -талассемии в 143 образцах вкДНК плода. В основе обнаружения гаплотипов плода методом cfBEST лежит технология NGS с использованием SNP-праймеров и биоинформатического анализа для вероятностной оценки коэффициента мутаций во вкДНК матери без информации о генотипах родителей. Было проанализировано 1 859 гаплотипов по 13 сайтам мутаций β -талассемии в 143 образцах. Для валидации результатов cfBEST-теста его сравнивали с капельной цифровой ПЦР (ddPCR). Коэффициент конкорданса (κ) составил 99,78 % ($\kappa = 0,98$). Метод показал чувствительность 99,19 %, специфичность – 99,92 %, положительную прогностическую ценность в 97,62 % и отрицательную прогностическую ценность в 99,97 % [39]. Преимуществом cfBEST является использование небольшого количества SNP, но более точное генотипирование локусов, что уменьшает стоимость исследования и позволяет определять несколько генетических заболеваний в одной панели в отсутствие информации о генотипах родителей. Однако наблюдается техническая трудность в случае гетерозиготного генотипа матери [39].

Относительный анализ доз гаплотипа (RHDO).

RHDO-анализ основан на количественной оценке относительных доз гаплотипов с аллелями, содержащих SNP внутри и вокруг целевого гена, что позволяет идентифицировать мутации в локусе интереса у плода с использованием MPS. Исследователи из Бирмингема (Великобритания) применили данный анализ и MPS для обнаружения на 6 образцах вкДНК плода мутаций в гене SMN1, связанных с развитием спинальной мышечной атрофии (SMA). С этой целью определяли эталонные гаплотипы по гену SMN1 для материнской и отцовской ДНК. Чувствительность и специфичность метода – 100 % [42]. Ограничение RHDO-анализа – применение только для плода, гетерозиготного по изучаемому SNP.

Эпигенетические методы НИПД. Данные методы предоставляют информацию об активности генов без знания первичной структуры ДНК. Это достигается оценкой уровня посттранскрипционных модификаций (метилирования) генов по уровню экспрессии РНК. При этом внимание исследователей привлекают гены, метилирование которых отличается у плода и матери.

Массовое параллельное бисульфитное секвенирование. Статус метилирования оценивается при обработке ДНК бисульфитом натрия [43]. Затем, как правило, выполняют количественную ПЦР-РВ со специфичными праймерами к метилированным последовательностям. В другом случае вкДНК плода подвергают воздействию метилзависимыми рестриктазами и проводят ПЦР-РВ для количественного определения метилированных участков ДНК [44]. Также для анализа данных метилирования, его уровня, определения различно метилированных локусов в парных выборках используют биоинформационное ПО (например, Methy-Pipe) [45].

Полноэкзомное секвенирование (Whole Exome Sequencing, WES). Технология WES применяется для обнаружения хромосомных анеуплоидий у плода. Также WES используют в тех случаях, когда стандартные методы ПД (кариотипирование, ПЦР) не позволяют поставить диагноз: редкие генетические синдромы; мутации; новые, ранее неизвестные, генетические заболевания [46]. WES проводят и в случае обнаружения

у плода гомозиготных или близкородственных генетических патологий.

В настоящее время широкое применение WES сопряжено с рядом трудностей, касающихся интерпретации полученных данных, с продолжительным временем обработки результатов полноэкзомного секвенирования (6–8 недель). Высокая стоимость анализа и нехватка квалифицированных специалистов-генетиков, владеющих данной технологией и способных оказать консультирование пациентов по вопросам интерпретации данных анализа, не способствуют широкому распространению методики [41]. Проведение WES и NGS на вкДНК плода требует подтверждения их эффективности при проведении инвазивной процедуры, что сопряжено с риском выкидыша.

РНК-методы. Детекция РНК-транскриптов. Уровень экспрессии и циркуляции РНК выше, чем у вкДНК плода, однако ее концентрация сильно колеблется для разных генов и тканей. Как ДНК, так и вкРНК плода могут быть биомаркерами анеуплоидий у плода. С целью обнаружения генетических патологий у плода проводится поиск плаценто-специфических генов и генов, экспрессия которых отмечается при беременности. Например, учеными кафедры акушерства и гинекологии университетского медицинского центра Амстердама (Нидерланды) были идентифицированы транскрипты 5 плацентарных генов: GCM1, ZDHHC1, PAPP, PSG9, PLAC1 [47]. Тот же коллектив авторов, А. Го и др. [48], идентифицировал с помощью SNP еще мРНК 6 плацентарных генов, дифференциально экспрессированных в первом триместре беременности, локализованных на 21-й хромосоме (PLAC4, COL6A2, COL6A1, BTG3, ADAMTS1, C21orf105, APP), что позволяет с высокой чувствительностью обнаружить синдром Дауна у эмбриона в I триместре беременности.

РНК-секвенирование (RNA-seq). RNA-seq позволяет определить транскриптом клеток плода, который представляет собой одновременное динамическое изменение экспрессии тысяч генов, активируемых в определенный момент времени при физиологических и патофизиологических процессах, стадии цикла клетки или ткани организма. Секвенирование РНК количественно определяет экспрессию генов в большом диапазоне, который включает идентификацию новых изоформ белков, варианты сплайсинга, экспрессию аллелей генов, экспрессию микроРНК, транспортной РНК (тРНК), информационной РНК (матричной мРНК), длинной некодирующей РНК (днРНК), циклических РНК. Однако плацента и амниотическая жидкость содержат различные типы клеток [49]. Поэтому определение РНК дает возможность установить тканеспецифическое происхождение вкДНК плода, а также дифференцировать ее от опухолевой вкДНК матери, позволяя предотвратить появление ложноположительных результатов теста [49].

Преимущества и ограничения методов инвазивной ПД. Проведение трансабдоминальной хорионбиопсии позволяет уже на ранних сроках беременности с первой попытки провести исследования в 96–99 % случаев или прервать беременность с минимальным риском для женщины [10]. Однако при трансцервикальной модификации хорионбиопсии возникают серьезные трудности в связи с техническими особенностями метода – введением эндоскопа диаметром 7 мм и механическим расширением цервикального ка-

нала у нерожавших женщин – и развитием различных осложнений беременности. При кариотипировании по клеткам хориона, полученным в результате трансцервикальной хорионбиопсии, может наблюдаться хромосомный мозаицизм, поскольку вместе с ворсинками хориона в шприц могут попасть клетки материнского эндометрия [10, 23].

Ограничивает применение амниоцентеза продолжительное (до 28 суток) культивирование амниоцитов и ожидание ответа [10].

При КЦ проводят латеральные движения иглой 18–20 G для выбора оптимальной плоскости пункции сосуда, что повышает травматичность, риск кровотечения и маточной активности. После КЦ у 40 % пациенток в крови повышается уровень α -фетопротеина, что указывает на развитие микрогемотрансфузий или изоиммунизации. В 3–12 % случаев встречается кратковременная брадикардия у плода. Серьезным осложнением КЦ является хориоамнионит, приводящий к гибели плода у 1 % матерей [10].

Преимущества и ограничения методов НИПД. К преимуществам НИПД относятся ее производительность и диагностическая точность по сравнению со скрининговыми тестами для сыворотки крови; получение информации о генетическом материале плода на ранней стадии и без риска для беременности, что уменьшает количество проводимых процедур инвазивного тестирования; срок выполнения (10–14 сут) [23]. Однако на сегодняшний день НИПД имеет достаточно много ограничений, которые еще предстоит преодолеть в ближайшем будущем.

Поскольку вкДНК плода имеет преимущественно плацентарное происхождение, результаты НИПД не всегда отражают истинный генетический статус плода, верификация которого должна быть проведена с помощью инвазивных методов [23]. В 1,4–5,4 % случаев НИПД наблюдаются неудачные попытки, связанные с низким содержанием вкДНК плода в крови матери, особенно у женщин с ожирением. Для подтверждения генетического статуса плода с помощью НИПД исследуемый образец должен содержать не менее 4 % вкДНК плода от общего количества ДНК в крови женщины [50].

До сегодняшнего дня пока не достигнут консенсус о методе оценки вкДНК плода, не разработаны методы для надежного определения низкого количества копий вкДНК плода. Не существует лабораторных и консультативных рекомендаций для проведения и оценки качества НИПД. В России ни один из применяемых методов НИПД не сертифицирован (за исключением метода FISH), поэтому полученные результаты необходимо подтверждать с помощью иных диагностических тестов [50].

Несмотря на существенные преимущества НИПД над кариотипированием и комбинированным генетико-биохимическим скринингом, в настоящее время методы НИПД полностью не могут заменить инвазивную ПД. Поэтому НИПД следует рассматривать как скрининговые тесты в дополнение к методам инвазивной ПД.

Перспективы НИПД. В настоящее время НИПД преимущественно применяется для обнаружения анеуплоидий по 13-й, 18-й, 21-й и половым хромосомам. Дальнейшее развитие методов НИПД будет связано с поиском новых мутаций, возникающих de novo, и обнаружением новых и более редких рецессивных и доминантных генетических заболеваний. При этом мето-

ды НИПД уже начинают внедряться в государственную дородовую помощь в некоторых странах, например в Нидерландах [30]. Бельгия является единственной страной, которая использует НИПД в качестве первичного скрининга. Также отмечаются заинтересованность в методах НИПД и рост их использования в ряде других развитых странах Западной Европы. При этом в Дании, Франции, Нидерландах и Швейцарии оказывается государственная поддержка НИПД в случае повышенного риска рождения ребенка с анеуплоидией. Растет количество доказательств, что вкДНК плода может выступать в качестве биомаркера состояния плаценты для прогнозирования развития патологий у плода [43]. В России, учитывая исторически сложившуюся «пирамидную» иерархию медицинских учреждений, вершину которой составляют федеральные медико-генетические центры (ФМГЦ), только начинают использовать НИПД в нескольких организациях в Москве и Санкт-Петербурге, а ее развитию препятствуют финансовые и организационные проблемы. При этом НИПД в нашей стране предлагают множество фирм-посредников, отправляющих образцы крови беременных женщин за границу (в США и Китай) [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие в XXI веке геномных технологий способствовало их внедрению в область клинической пренатальной генетики, связанную с профилактикой, диагностикой, терапией наследственных заболеваний у плода. В будущем развитие НИПД будет направлено на ее применение в преимплантационном генетическом тестировании, выявление генетических причин, лежащих в основе мужского и женского бесплодия, редактирование генома зародышевой линии [50]. Также предстоит подтвердить клиническую эффективность новых методов НИПД, особенно метода WES. НИПД будет развиваться в направлении полногеномного и полноэкзомного секвенирования плода, определения его метилома, транскриптома, протеома, метаболома, а также длинных некодирующих и циркулирующих РНК.

В ближайшем будущем секвенирование РНК позволит установить происхождение генетических аномалий, изучить биомаркеры дифференцировки органов плода, провести неинвазивный скрининг и таргетную терапию плацентарно-опосредованных осложнений беременности [41].

ЛИТЕРАТУРА

1. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. 100 p. URL: <https://www.apps.who.int/iris/bitstream/handle/> (дата обращения: 11.05.2019).
2. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. 2018 год. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/> (дата обращения: 05.11.2019).
3. Воронин С. В., Кику П. Ф., Ярыгина М. В. Оптимизация пренатальной диагностики врожденных пророков развития у населения Приморского края // *Здравоохранение Рос. Федерации*. 2016. Т. 60, № 6. С. 332–335.
4. Баранов В. С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней в России. Реальность и перспективы // *Сорос. образоват. журн.* 1998. № 10. С. 32–36.
5. Lo Y. M., Corbetta N., Chamberlain P. F., Rai V., Sargent I. L. et al. Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P. 485–487.
6. Емельяненко Е. С. Концепция пренатальной диагностики // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 3. С. 14–20.
7. Жигалина Д. И., Скрябин Н. А., Лебедев И. Н. Неинвазивная ДНК-диагностика в репродуктивной медицине // *Мед. генетика*. 2015. Т. 10. С. 3–13.
8. Scheffer P. G., van der Schoot C. E., Page-Christiaens G. C., Bossers B., van Erp F., de Haas M. Reliability of Fetal Sex Determination Using Maternal Plasma // *Obstet Gynecol.* 2010. Vol. 115, No. 1. P. 117–126.
9. Малышева О. В., Баранов В. С. Неинвазивная пренатальная диагностика. Проблемы, подходы и перспективы // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012. Т. LXI, № 3. С. 83–93.
10. Коротеев А. Л. Инвазивные вмешательства в пренатальной диагностике наследственных и врожденных болезней // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007. Т. XVI, № 1. С. 110–119.
11. Маркелова А. Н., Тюмина О., Тороповский А. Н. Новый подход к ведению беременных женщин с резус-отрицательной кровью с ранних сроков беременности // *Medical sciences*. 2011. Т. 11. С. 330–332.
12. Mackie F. L., Hemming K., Allen S., Morris R. K., Kilby M. D. The Accuracy of Cell-Free Fetal DNA-Based Non-Invasive Prenatal Testing in Singleton Pregnancies: a Systematic Review and Bivariate Meta-Analysis // *BJOG*. 2017. Vol. 124, No. 1. P. 32–46.

REFERENCES

1. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. 100 p. URL: <https://www.apps.who.int/iris/bitstream/handle/> (accessed: 11.05.2019).
2. Osnovnye pokazateli zdorovya materi i rebenka, deyatelnost sluzhby ohrany detstva i rodovspomozheniya v Rossijskoj Federacii. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/> (accessed: 05.11.2019). (In Russian).
3. Voronin S. V., Kiku P. F., Yarygina M. V. Optimizaciya prenatalnoj diagnostiki vrozhdennyh prorokov razvitiya u naseleniya primorskogo kraja // *Zdravooхранение Ros. Federacii*. 2016. Vol. 60, No. 6. P. 332–335. (In Russian).
4. Baranov V. S. Prenatalnaya diagnostika nasledstvennyh i vrozhdennyh boleznej v Rossii. Realnosti perspektivy // *Sorosov. obrazov. zhurn.* 1998. No. 10. P. 32–36. (In Russian).
5. Lo Y. M., Corbetta N., Chamberlain P. F., Rai V., Sargent I. L. et al. Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P. 485–487.
6. Emelyanenko E. S. Konceptiya prenatalnoj diagnostiki // *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019. Vol. 7, No. 3. P. 14–20. (In Russian).
7. Zhigalina D. I., Skryabin N. A., Lebedev I. N. Ne invazivnaya DNK-diagnostika v reproduktivnoj medicine // *Med. genetika*. 2015. Vol. 10. P. 3–13. (In Russian).
8. Scheffer P. G., van der Schoot C. E., Page-Christiaens G. C., Bossers B., van Erp F., de Haas M. Reliability of Fetal Sex Determination Using Maternal Plasma // *Obstet Gynecol.* 2010. Vol. 115, No. 1. P. 117–126.
9. Malysheva O. V., Baranov V. S. Neinvazivnaya prenatalnaya diagnostika. Problemy, podhody i perspektivy // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2012. Vol. LXI, No 3. P. 83–93. (In Russian).
10. Koroteev A. L. Invazivnye vmeshatelstva v prenatalnoj diagnostike nasledstvennyh i vrozhdennyh boleznej // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2007. Vol. XVI, No. 1. P. 110–119. (In Russian).
11. Markelova A. N., Tyumina O., Toropovskij A. N. Novyj podhod k vedeniyu beremennyh zhenshchin s rezus-otricatelnoj krovyyu s rannih srokov beremennosti // *Medical sciences*. 2011. Vol. 11. P. 330–332. (In Russian).
12. Mackie F. L., Hemming K., Allen S., Morris R. K., Kilby M. D. The Accuracy of Cell-Free Fetal DNA-Based Non-Invasive Prenatal Testing in Singleton Pregnancies: a Systematic Review and Bivariate Meta-Analysis // *BJOG*. 2017. Vol. 124, No. 1. P. 32–46.

13. Nicolaidis K. H., Syngelaki A., Gil M., Atanasova V., Markova D. Validation of Targeted Sequencing of Single-Nucleotide Polymorphisms for Non-Invasive Prenatal Detection of Aneuploidy of Chromosomes 13, 18, 21, X, and Y // *Prenat Diagn.* 2013. Vol. 33, No. 6. P. 575–579.
14. Flöck A., Tu N. C., Rüländ A., Holzgreve W., Gembruch U., Geipel A. Non-invasive Prenatal Testing (NIPT): Europe's First Multicenter Post-Market Clinical Follow-Up Study Validating the Quality in Clinical Routine // *Arch Gynecol Obstet.* 2017. Vol. 296, No. 5. P. 923–928.
15. ДОТ-тест. URL: <http://www.dot-test.ru> (дата обращения: 06.11.2019).
16. Picchiassi E., Coata G., Centra M., Pennacchi L., Bini V., Di Renzo G. C. Identification of Universal mRNA Markers for Noninvasive Pre-Natal Screening of Trisomies. *Prenat Diagn.* 2010. Vol. 30, No. 8. P. 764–770.
17. Evans C. A., Pinner J., Chan C. Y., Bowyer L., Mowat D., Buckley M. F., Roscioli T. Fetal Diagnosis of Mowat–Wilson Syndrome by Whole Exome Sequencing // *Am J Med Genet A.* 2019. Vol. 179, No. 10. P. 2152–2157.
18. Alkhunaizi E., Shaheen R., Bharti S. K., Joseph-George A. M., Chong K., et al. Warsaw Breakage Syndrome: Further Clinical and Genetic Delineation // *Am J Med Genet A.* 2018. Vol. 176, No. 11. P. 2404–2418.
19. Pasińska M., Adamczak R., Repczyńska A., Łazarczyk E., Iskra B., Runge A. K., Haus O. Prenatal Identification of Partial 3q Duplication Syndrome // *BMC Med Genomics.* 2019. Vol. 12, No. 1. P. 85.
20. Tesner P., Vlckova M., Drabova J., Vseticka J., Klimova A. et al. Molecular Cytogenetic Diagnostics of Marker Chromosomes: Analysis in Four Prenatal Cases and Long-Term Clinical Evaluation of Carriers // *Cytogenet Genome Res.* 2018. Vol. 154, No. 4. P. 187–195.
21. Pendina A. A., Ivashchenko T. E., Glotov O. S., Glotov A. S., Baranov V. S. et al. Reproductive History of a Woman with 8p and 18p Genetic Imbalance and Minor Phenotypic Abnormalities // *Frontiers in Genetics.* 2019. Vol. 10. P. 1164.
22. O'Connor C. Karyotyping for Chromosomal Abnormalities // *Nature Education.* 2008. Vol. 1, No. 1. P. 27.
23. Баранов В. С., Кузнецова Т. В., Кашчеева Т. К., Иващенко Т. Э. Пренатальная диагностика наследственных болезней: состояние и перспективы. 2-е изд. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 471 с.
24. Łaczmańska I., Stembalska A. New Molecular Methods in Prenatal Invasive Diagnostics // *Ginekol Pol.* 2013. Vol. 84, No. 10. P. 871–876.
25. Кашчеева Т. К., Кузнецова Т. В., Баранов В. С. Новые технологии и тенденции развития пренатальной диагностики // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017. Т. 66, № 2. С. 33–39.
26. Тарасенко О. А., Насыхова Ю. А., Иващенко Т. Э., Баранов В. С. и др. Пренатальная диагностика наиболее распространенных хромосомных аномалий методом QF-PCR в Санкт-Петербурге // *Мед. генетика.* 2012. № 11. С. 42–49.
27. Wright C. F., Wei Y., Higgins J. P., Sagoo G. S. Non-Invasive Prenatal Diagnostic Test Accuracy for Fetal Sex Using Cell-Free DNA a Review and Meta-Analysis // *BMC Res Notes.* 2012. Vol. 5. P. 476.
28. Weise A., Liehr T. Rapid Prenatal Aneuploidy Screening by Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) // *Methods Mol Biol.* 2019. Vol. 1885. P. 129–137.
29. Двойнова Н. М., Талантова О. Е., Коротеев А. Л., Пендина А. А., Тихонов А. В., Чиряева О. Г., Петрова Л. И., Дудкина В. С., Ефимова О. А., Баранов В. С., Глотов А. С. и др. Первый опыт применения NGS секвенирования для проведения неинвазивного пренатального тестирования // *Генетика.* 2019. Т. 55, № 10. С. 1151–1157.
30. Pietrzyk A., Ryłów M., Bryskiewicz M., Studniak E., Piotrowski K., Zajaczek S., Gronwald J. Evaluation of Microfluidics-FISH Method in Prenatal Diagnosis // *Ginekol Pol.* 2017. Vol. 88, No. 12. P. 670–673.
31. Huang C. E., Ma G. C., Jou H. J., Lin W. H., Lee D. J. et al. Noninvasive Prenatal Diagnosis of Fetal Aneuploidy by Circulating Fetal Nucleated Red Blood Cells and Extravillous Trophoblasts Using Silicon-Based Nanostructured Microfluidics // *Mol Cytogenet.* 2017. Vol. 10. P. 44.
32. НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта. URL: <https://www.ott.ru/clinic/laboratory-department/laboratory-prenatal-diagnostics> (дата обращения: 05.11.2019).
33. Лебедев И. Н., Кашеварова А. А., Скрябин Н. А., Никитина Т. В., Лопаткина М. Е., Мельников А. А., Саженова Е. А., Иванова Т. В., Евтущенко И. Д. Матричная сравнительная геномная гибридизация (array-CGH) в диагностике хромосомного дисбаланса
13. Nicolaidis K. H., Syngelaki A., Gil M., Atanasova V., Markova D. Validation of Targeted Sequencing of Single-Nucleotide Polymorphisms for Non-Invasive Prenatal Detection of Aneuploidy of Chromosomes 13, 18, 21, X, and Y // *Prenat Diagn.* 2013. Vol. 33, No. 6. P. 575–579.
14. Flöck A., Tu N. C., Rüländ A., Holzgreve W., Gembruch U., Geipel A. Non-invasive Prenatal Testing (NIPT): Europe's First Multicenter Post-Market Clinical Follow-Up Study Validating the Quality in Clinical Routine // *Arch Gynecol Obstet.* 2017. Vol. 296, No. 5. P. 923–928.
15. DOT-test. URL: <http://www.dot-test.ru> (accessed: 06.11.2019). (In Russian).
16. Picchiassi E., Coata G., Centra M., Pennacchi L., Bini V., Di Renzo G. C. Identification of Universal mRNA Markers for Noninvasive Pre-Natal Screening of Trisomies. *Prenat Diagn.* 2010. Vol. 30, No. 8. P. 764–770.
17. Evans C. A., Pinner J., Chan C. Y., Bowyer L., Mowat D., Buckley M. F., Roscioli T. Fetal Diagnosis of Mowat–Wilson Syndrome by Whole Exome Sequencing // *Am J Med Genet A.* 2019. Vol. 179, No. 10. P. 2152–2157.
18. Alkhunaizi E., Shaheen R., Bharti S. K., Joseph-George A. M., Chong K., et al. Warsaw Breakage Syndrome: Further Clinical and Genetic Delineation // *Am J Med Genet A.* 2018. Vol. 176, No. 11. P. 2404–2418.
19. Pasińska M., Adamczak R., Repczyńska A., Łazarczyk E., Iskra B., Runge A. K., Haus O. Prenatal Identification of Partial 3q Duplication Syndrome // *BMC Med Genomics.* 2019. Vol. 12, No. 1. P. 85.
20. Tesner P., Vlckova M., Drabova J., Vseticka J., Klimova A. et al. Molecular Cytogenetic Diagnostics of Marker Chromosomes: Analysis in Four Prenatal Cases and Long-Term Clinical Evaluation of Carriers // *Cytogenet Genome Res.* 2018. Vol. 154, No. 4. P. 187–195.
21. Pendina A. A., Ivashchenko T. E., Glotov O. S., Glotov A. S., Baranov V. S. et al. Reproductive History of a Woman with 8p and 18p Genetic Imbalance and Minor Phenotypic Abnormalities // *Frontiers in Genetics.* 2019. Vol. 10. P. 1164.
22. O'Connor C. Karyotyping for Chromosomal Abnormalities // *Nature Education.* 2008. Vol. 1, No. 1. P. 27.
23. Baranov V. S., Kuznecova T. V., Kashcheeva T. K., Ivashchenko T. E. Prenatalnaya diagnostika nasledstvennyh boleznej. Sostoyaniye i perspektivy. 2nd ed. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2017. 471 p. (In Russian).
24. Łaczmańska I., Stembalska A. New Molecular Methods in Prenatal Invasive Diagnostics // *Ginekol Pol.* 2013. Vol. 84, No. 10. P. 871–876.
25. Kashcheeva T. K., Kuznecova T. V., Baranov V. S. Novye tekhnologii i tendencii razvitiya prenatalnoj diagnostiki // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2017. Vol. 66, No. 2. P. 33–39. (In Russian).
26. Tarasenko O. A., Nasyhova Yu. A., Ivashchenko T. E., Baranov V. S. et al. Prenatalnaya diagnostika naibolee rasprostranennyh hromosomnyh anomalij metodom QF-PCR v Sankt-Peterburge // *Med. genetika.* 2012. No. 11. P. 42–49. (In Russian).
27. Wright C. F., Wei Y., Higgins J. P., Sagoo G. S. Non-Invasive Prenatal Diagnostic Test Accuracy for Fetal Sex Using Cell-Free DNA a Review and Meta-Analysis // *BMC Res Notes.* 2012. Vol. 5. P. 476.
28. Weise A., Liehr T. Rapid Prenatal Aneuploidy Screening by Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) // *Methods Mol Biol.* 2019. Vol. 1885. P. 129–137.
29. Ivashchenko T. E., Vashukova E. S., Kozulina P. Yu., Baranov V. S., Glotov A. S. et al. Pervyj opyt primeneniya NGS sekvenirovaniya dlya provedeniya neinvasivnogo prenatal'nogo testirovaniya // *Genetika.* 2019. Vol. 55, No. 10. P. 1151–1157. (In Russian).
30. Pietrzyk A., Ryłów M., Bryskiewicz M., Studniak E., Piotrowski K., Zajaczek S., Gronwald J. Evaluation of Microfluidics-FISH Method in Prenatal Diagnosis // *Ginekol Pol.* 2017. Vol. 88, No. 12. P. 670–673.
31. Huang C. E., Ma G. C., Jou H. J., Lin W. H., Lee D. J. et al. Noninvasive Prenatal Diagnosis of Fetal Aneuploidy by Circulating Fetal Nucleated Red Blood Cells and Extravillous Trophoblasts Using Silicon-Based Nanostructured Microfluidics // *Mol Cytogenet.* 2017. Vol. 10. P. 44.
32. НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта. URL: <https://www.ott.ru/clinic/laboratory-department/laboratory-prenatal-diagnostics> (accessed: 05.11.2019). (In Russian).
33. Lebedev I. N., Kashevarova A. A., Skryabin N. A., Nikitina T. V., Lopatkina M. E., Melnikov A. A., Sazhenova E. A., Ivanova T. V., Evtushenko I. D. Matrichnaya sravnitel'naya genomnaya gibridizaciya (array-CGH) v diagnostike hromosomnogo disbalansa

- и CNV-полиморфизма при анэмбрионии // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. 62, № 2. С. 117–125.
34. Ensembl (DECIPHER-Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources). URL: <https://www.decipher.sanger.ac.uk> (дата обращения: 11.06.2019).
 35. DGV (Database of Genomic Variants). URL: <http://www.projects.tcag.ca> (дата обращения: 11.06.2019).
 36. Vialard F., Simoni G., Aboura A. et al. Prenatal BACs-on-Beads™: a New Technology for Rapid Detection of Aneuploidies and Microdeletions in Prenatal Diagnosis // *Prenat Diagn.* 2011. Vol. 31, No. 5. P. 500–508.
 37. Choy K. W., Kwok Y. K., Cheng Y. K., Wong K. M., Wong H. K. et al. Diagnostic Accuracy of the BACs-on-Beads™ Assay Versus Karyotyping for Prenatal Detection of Chromosomal Abnormalities: a Retrospective Consecutive Case Series // *BJOG.* 2014. Vol. 121, No. 10. P. 1245–1252.
 38. Schmid M., White K., Stokowski R., Miller D., Bogard P.E., Valmeekam V., Wang E. Accuracy and Reproducibility of Fetal-Fraction Measurement using Relative Quantitation at Polymorphic Loci with Microarray // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 51, No. 6. P. 813–817.
 39. Yang X., Zhou Q., Zhou W., Zhong M., Guo X. et al. A Cell-free DNA Barcode-Enabled Single-Molecule Test for Noninvasive Prenatal Diagnosis of Monogenic Disorders: Application to β -Thalassemia // *Adv Sci (Weinh.)*. 2019. Vol. 6, No. 11. P. 18023–18032.
 40. Panorama. URL: <http://www.panoramatest.ru/clinical-data> (дата обращения: 11.06.2019).
 41. Vora N. L., Hui L. Next-Generation Sequencing and Prenatal Omics: Advanced Diagnostics and New Insights Into Human Development // *Genet Med.* 2018. Vol. 20, No. 8. P. 791–799.
 42. Parks M., Court S., Bowns B., Cleary S., Clokie S., et al. Non-Invasive Prenatal Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy by Relative Haplotype Dosage // *Eur J Hum Genet.* 2017. Vol. 25, No. 4. P. 416–422.
 43. Sun K., Lun F. M. F., Leung T. Y., Chiu R. W. K., Lo Y., Sun H. Noninvasive Reconstruction of Placental Methylome from Maternal Plasma DNA: Potential for Prenatal Testing and Monitoring // *Prenat Diagn.* 2018. Vol. 38, No. 3. P. 196–203.
 44. Tong Y. K., Ding C., Chiu R. W., Gerovassili A., Chim S. S. et al. Noninvasive Prenatal Detection of Fetal Trisomy 18 by Epigenetic Allelic Ratio Analysis in Maternal Plasma: Theoretical and Empirical Considerations // *Clin Chem.* 2006. Vol. 52, No. 12. P. 2194–2202.
 45. Jiang P., Sun K., Lun F. M., Guo A. M., Wang H. et al. Methy-Pipe: an Integrated Bioinformatics Pipeline for Whole Genome Bisulfite Sequencing Data Analysis // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No. 6. P. e100360.
 46. Petrovski S., Aggarwal V., Giordano J. L., Stosic M., Wou K. et al. Whole-exome Sequencing in the Evaluation of Fetal Structural Anomalies: a Prospective Cohort Study // *Lancet.* 2019. Vol. 393. P. 758–767.
 47. Go A. T., Visser A., Mulders M. A., Blankenstein M. A., Van Vugt J. M., Oudejans C. B. Detection of Placental Transcription Factor mRNA in Maternal Plasma // *Clin Chem.* 2004. Vol. 50, No. 8. P. 1413–1414.
 48. Go A. T., Visser A., Mulders M. A., Blankenstein M. A., van Vugt J. M., Oudejans C. B. 44 Single-Nucleotide Polymorphisms Expressed by Placental RNA: Assessment for Use in Noninvasive Prenatal Diagnosis of Trisomy 21 // *Clin Chem.* 2007. Vol. 53, No. 12. P. 2223–2224.
 49. Hui L., Slonim D. K., Wick H. C., Johnson K. L., Bianchi D. W. The amniotic fluid Transcriptome: a Source of Novel Information about Human Fetal Development // *Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 119, No. 1. P. 111–118.
 50. Баранов В. С., Кашеева Т. К., Кузнецова Т. В. Достижения, сенсации и трудности пренатальной молекулярно-генетической диагностики // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. LXV, № 2. С. 70–80.
 51. CNV-polimorfizma pri anembrionii // Zhurna akusherstva i zhenski boleznej. 2013. Vol. 62, No. 2. P. 117–125. (In Russian).
 34. Ensembl (DECIPHER-Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources). URL: <https://www.decipher.sanger.ac.uk> (accessed: 11.06.2019).
 35. DGV (Database of Genomic Variants). URL: <http://www.projects.tcag.ca> (accessed: 11.06.2019).
 36. Vialard F., Simoni G., Aboura A. et al. Prenatal BACs-on-Beads™: a New Technology for Rapid Detection of Aneuploidies and Microdeletions in Prenatal Diagnosis // *Prenat Diagn.* 2011. Vol. 31, No. 5. P. 500–508.
 37. Choy K. W., Kwok Y. K., Cheng Y. K., Wong K. M., Wong H. K. et al. Diagnostic Accuracy of the BACs-on-Beads™ Assay Versus Karyotyping for Prenatal Detection of Chromosomal Abnormalities: a Retrospective Consecutive Case Series // *BJOG.* 2014. Vol. 121, No. 10. P. 1245–1252.
 38. Schmid M., White K., Stokowski R., Miller D., Bogard P.E., Valmeekam V., Wang E. Accuracy and Reproducibility of Fetal-Fraction Measurement using Relative Quantitation at Polymorphic Loci with Microarray // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 51, No. 6. P. 813–817.
 39. Yang X., Zhou Q., Zhou W., Zhong M., Guo X. et al. A Cell-free DNA Barcode-Enabled Single-Molecule Test for Noninvasive Prenatal Diagnosis of Monogenic Disorders: Application to β -Thalassemia // *Adv Sci (Weinh.)*. 2019. Vol. 6, No. 11. P. 18023–18032.
 40. Panorama. URL: <http://www.panoramatest.ru/clinical-data> (accessed: 11.06.2019). (In Russian).
 41. Vora N. L., Hui L. Next-Generation Sequencing and Prenatal Omics: Advanced Diagnostics and New Insights Into Human Development // *Genet Med.* 2018. Vol. 20, No. 8. P. 791–799.
 42. Parks M., Court S., Bowns B., Cleary S., Clokie S., et al. Non-Invasive Prenatal Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy by Relative Haplotype Dosage // *Eur J Hum Genet.* 2017. Vol. 25, No. 4. P. 416–422.
 43. Sun K., Lun F. M. F., Leung T. Y., Chiu R. W. K., Lo Y., Sun H. Noninvasive Reconstruction of Placental Methylome from Maternal Plasma DNA: Potential for Prenatal Testing and Monitoring // *Prenat Diagn.* 2018. Vol. 38, No. 3. P. 196–203.
 44. Tong Y. K., Ding C., Chiu R. W., Gerovassili A., Chim S. S. et al. Noninvasive Prenatal Detection of Fetal Trisomy 18 by Epigenetic Allelic Ratio Analysis in Maternal Plasma: Theoretical and Empirical Considerations // *Clin Chem.* 2006. Vol. 52, No. 12. P. 2194–2202.
 45. Jiang P., Sun K., Lun F. M., Guo A. M., Wang H. et al. Methy-Pipe: an Integrated Bioinformatics Pipeline for Whole Genome Bisulfite Sequencing Data Analysis // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No. 6. P. e100360.
 46. Petrovski S., Aggarwal V., Giordano J. L., Stosic M., Wou K. et al. Whole-exome Sequencing in the Evaluation of Fetal Structural Anomalies: a Prospective Cohort Study // *Lancet.* 2019. Vol. 393. P. 758–767.
 47. Go A. T., Visser A., Mulders M. A., Blankenstein M. A., Van Vugt J. M., Oudejans C. B. Detection of Placental Transcription Factor mRNA in Maternal Plasma // *Clin Chem.* 2004. Vol. 50, No. 8. P. 1413–1414.
 48. Go A. T., Visser A., Mulders M. A., Blankenstein M. A., van Vugt J. M., Oudejans C. B. 44 Single-Nucleotide Polymorphisms Expressed by Placental RNA: Assessment for Use in Noninvasive Prenatal Diagnosis of Trisomy 21 // *Clin Chem.* 2007. Vol. 53, No. 12. P. 2223–2224.
 49. Hui L., Slonim D. K., Wick H. C., Johnson K. L., Bianchi D. W. The amniotic fluid Transcriptome: a Source of Novel Information about Human Fetal Development // *Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 119, No. 1. P. 111–118.
 50. Baranov V. S., Kashcheeva T. K., Kuznecova T. V. Dostizheniya, sensacii i trudnosti prenatalnoj molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki // Zhurna akusherstva i zhenski boleznej. 2016. Vol. LXV, No. 2. P. 70–80. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернов Александр Николаевич – специалист сектора клинико-генетических исследований, Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: al.chernov@mail.ru

Глотов Олег Сергеевич – кандидат биологических наук, начальник сектора клинико-генетических исследований, Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: olglotov@mail.ru

Донников Максим Юрьевич – научный сотрудник Научно-образовательного центра, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: donnikov@gmail.com

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: medsurdirector@gmail.com

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; главный врач, Сургутский клинический перинатальный центр, Сургут, Россия.

E-mail: info@surgut-kpc.ru

Глотов Андрей Сергеевич – доктор биологических наук, руководитель отдела геномной медицины, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: anglotov@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr N. Chernov – Specialist, Department of Clinical and Genetic Research, City Hospital No. 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: al.chernov@mail.ru

Oleg S. Glotov – Candidate of Sciences (Biology), Head, Department of Clinical and Genetic Research, City Hospital No. 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: olglotov@mail.ru

Maksim Yu. Donnikov – Researcher, Research and Educational Center, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: donnikov@gmail.com

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: medsurdirector@gmail.com

Larisa D. Belotserkovtseva – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, Surgut Regional Clinical Prenatal Centre, Surgut, Russia.

E-mail: info@surgut-kpc.ru

Andrey S. Glotov – Doctor of Sciences (Biology), Head, Department of Genomic Medicine, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D. O. Ott, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: anglotov@mail.ru.

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА УШИБА СЕРДЦА

А. Б. Приймак, О. В. Корпачева, А. Н. Золотов

Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной механизмам формирования патологии при ушибе сердца. **Материал и методы.** Проведен поиск литературы в базах данных MEDLINE, PubMed и РИНЦ по ключевым словам: ушиб сердца, повреждение сердца, тупая травма сердца, патогенез, морфология, аритмии. Глубина поиска составила 10 лет. **Результаты.** Ушиб сердца остается актуальной проблемой современной медицины. В патогенезе остаются неизученными системные и тканевые реакции адаптации.

Ключевые слова: ушиб сердца, патогенез, механизмы адаптации.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Приймак Антон Борисович, e-mail: prima-macter@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Для Российской Федерации, как и для большинства стран мира, одной из важнейших медико-социальных проблем является травматизм. В его структуре особое место занимают дорожно-транспортные происшествия (ДТП). По данным официального сайта ГИБДД, только за 2018 год на территории РФ зафиксировано порядка 158 тысяч ДТП, в которых были пострадавшие (204 618 человек) и погибшие (17 710 человек). Самыми распространенными видами повреждений в ДТП являются повреждения головы (35,8 %), нижних конечностей (25 %) и туловища (21,7 %), в том числе грудной клетки. При этом травмы туловища и грудной клетки являются самыми тяжелыми. При травмах грудной клетки наиболее часто повреждаются ребра, легкие и сердце [1]. Среди всех повреждений внутренних органов самую высокую летальность дает повреждение сердца [2]. Наиболее частой формой тупой травмы сердца является ушиб [3]. Приведенная статистика позволяет описать место ушиба сердца в структуре заболеваемости. Однако достоверно оценить частоту встречаемости данного повреждения сложно из-за нерешенных вопросов его

прижизненной диагностики: патоморфологическое исследование, которое является золотым стандартом диагностики, по понятным причинам неприменимо для этой цели, а патогномичных клинических признаков ушиба сердца не существует [4]. Нерешенными остаются и вопросы лечения ушиба сердца, что является закономерным следствием недостаточного понимания механизмов формирования патологии.

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной механизмам формирования патологии при ушибе сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературы в базах данных MEDLINE, PubMed и РИНЦ по ключевым словам: ушиб сердца, повреждение сердца, тупая травма сердца, патогенез, морфология, аритмии. Глубина поиска – 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В классификации травм сердца принято разграничивать ушиб и разрыв различных его структур, некоторые авторы выделяют в качестве отдельной формы

UNRESOLVED ISSUES OF PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL CONTUSION

A. B. Priymak, O. V. Korpacheva, A. N. Zolotov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The study aims to analyze the last publications on the myocardial contusion pathogenesis. **Material and methods.** The search is conducted in the MEDLINE, PubMed, and RSCI databases using the following keywords: myocardial contusion, cardiac injury, blunt cardiac injury, pathogenesis, morphology, and arrhythmia. The search depth is 10 years. **Results.** Myocardial contusion remains a relevant problem in modern medicine. System and tissue adaptation reactions remain unstudied in the pathogenesis.

Keywords: myocardial contusion, pathogenesis, adaptation mechanisms

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Anton B. Priymak, e-mail: prima-macter@yandex.ru

еще и сотрясение сердца [5]. Клиническая классификация [6], наиболее широко применяемая в РФ [7], предполагает ранжирование ушиба сердца по степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая), стадии (первично-травматических нарушений, травматического миокардита, восстановления нарушенных функций) и характеру морфологических нарушений (острый период, период репаративной регенерации, посттравматического кардиосклероза).

Этиологическим фактором ушиба сердца является механическое воздействие на грудную клетку. Наиболее частым сценарием является удар грудной стенкой о рулевое колесо и стойку руля при ДТП. К более редким причинам ушиба сердца можно отнести падения с высоты, прямые удары в грудь при спортивных и бытовых травмах [2]. Также описываются случаи ушиба сердца при воздействии пули, задержанной тканью бронезилов, при минно-взрывных травмах [8].

В механизмах ушиба сердца можно выделить фазы повреждения (первично-травматические и вторично-гипоксические) и адаптации. Первично-травматическое повреждение структур сердца является следствием повышения давления в полостях и сосудах сердца в результате сдавливания грудной клетки, как правило, в переднезаднем направлении. Это приводит к разрывам сосудов с формированием кровоизлияний различной локализации и выраженности, разрывам сухожильных хорд и папиллярных мышц вплоть до нарушения целостности камер сердца [9]. Однако повреждение стенок предсердий и желудочков может наступить и в результате ранения отломками ребер. Выраженность повреждений, помимо силы и направления травмирующего воздействия, зависит от степени наполнения камер сердца кровью в момент травмы и исходного состояния его миокарда (наличия сопутствующих заболеваний) [9].

При гистологическом исследовании в раннем посттравматическом периоде обнаруживаются очаговые кровоизлияния различного объема (в зависимости от тяжести ушиба), расположенные преимущественно в субэпикардальных и интрамуральных слоях миокарда. Нередко обнаруживаются разрывы эндокарда и прилежащего слоя миокарда. При поляризационной микроскопии определяются множественные распространенные субсегментарные контрактуры. Кроме того, отмечают диссоциации и релаксации мышечных волокон. Признаки повреждения могут быть обнаружены и на микроструктурном уровне в виде набухания, редукции, деформации митохондрий, деформации и деструкции их крист в кардиомиоцитах [3, 10–11]. Описанные патоморфологические признаки ушиба сердца и ультраструктурные изменения в миокарде позволяют проводить судебно-медицинскую экспертную оценку.

Микроструктурные изменения могут быть обусловлены усилением свободнорадикального повреждения, причем как по пути перекисного окисления липидов (ПОЛ), так и при участии индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Этот процесс протекает в поврежденном миокарде, а также (несколько позднее) в ткани легких и печени. iNO-синтаза создает избыток оксида азота, который, в свою очередь, способен вступать в связь с железосодержащими ферментами дыхательной цепи, нарушая тканевое дыхание. Также избыток оксида азота может приводить к образованию пероксинитрита, который является агрессивным

окислителем. Он способен неизбирательно повреждать мембранные структуры, белки, ДНК. При этом важно упомянуть, что активация iNOS происходит под действием фактора некроза опухолей α и интерлейкина-1, уровни которых в крови при ушибе сердца также повышаются. Однако увеличение содержания оксида азота в тканях следует считать не только патогенетическим фактором посттравматического периода ушиба сердца, но и механизмом адаптации, поскольку в умеренных концентрациях он регулирует тонус сосудов и проницаемость эндотелия, что позволяет минимизировать повреждение органов в условиях снижения сократительной способности миокарда при ушибе сердца [12–14]. Очевидно, что описанные структурные повреждения и метаболические сдвиги нарушают тканевое дыхание и, как следствие, страдает образование макроэргических соединений. Формируется энергодефицит, который может оказаться критичным для такой метаболически активной клетки, как кардиомиоцит [10–11].

Еще одним патогенетическим фактором ушиба сердца является снижение экспрессии саркомерного актина – одного из основных сократительных белков миокарда. Снижение его экспрессии свидетельствует о значительном нарушении сократимости кардиомиоцитов. Разрушение белков миофибрилл также является одним из ранних ультраструктурных нарушений при ушибе сердца [15].

Повреждение ткани миокарда, безусловно, затрагивает и сосуды. При ушибе сердца изменения в сосудах не сводятся лишь к простому их разрыву. Имеют место изменения в митохондриях эндотелиоцитов, сходные с таковыми в митохондриях кардиомиоцитов [10–12]. Меняется количество микропиноцитозных везикул в эндотелии, что может свидетельствовать о повышении проницаемости цитоплазматической мембраны и усилении обмена между тканью и кровеносным руслом. Данные изменения можно считать адаптационным механизмом на имеющуюся травму. Также в сосудах обнаруживают агрегацию эритроцитов по типу «монетных столбиков» [10–12]. Повреждение сосудов усиливает гипоксию кардиомиоцитов. Подтверждением этого может служить снижение уровня гликогена, активности сукцинатдегидрогеназы и кратное повышение уровня лактата уже в первые часы посттравматического периода ушиба сердца. Максимальное накопление молочной кислоты в ткани сердца наступает через 3–4 ч (увеличение в 7–8 раз), при этом восстановление до нормальных показателей происходит лишь к 15–20 суткам. При травме сердца в миокарде также происходит накопление пировиноградной кислоты, но данный процесс носит гораздо менее выраженный характер. Накопление пировиноградной кислоты говорит о развивающейся гипоксии и преобладании анаэробного гликолиза с развитием ацидоза в клетках миокарда [4, 16]. Структурное и метаболическое повреждение сердца ведет к снижению сократительной способности конкретных участков миокарда. Такое нарушение функции органа в клинике удается зафиксировать при помощи ЭХО-кардиографии, магнитно-резонансной томографии и их сочетания. Эти методы позволяют также выявить разрывы различных структур сердца и дифференцировать их с ушибом [9, 17].

Описанные повреждения кардиомиоцитов ведут к их гибели и, как следствие, повышению содержания

в крови маркеров повреждения миокарда: тропонинов Т, I, креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ). Обладая достаточно высокой специфичностью (КФК-МВ – 60 %, тропонин Т – близко к 100 %) и чувствительностью (60–77 %) [9], эти ферменты занимают важное место в диагностике ушиба сердца.

В конечном счете повреждение кардиомиоцитов приводит к двум последствиям: снижению сократительной способности сердца и развитию аритмий. Аритмии являются типичным проявлением и диагностическим критерием ушиба сердца. Регистрируются нарушения проводимости, возбудимости и автоматизма: экстрасистолия, фибрилляция предсердий, блокада ветвей пучка Гиса, атриовентрикулярные блокады различных степеней, синусовая тахикардия и брадикардия, фибрилляция предсердий и желудочков, предсердная и желудочковая пароксизмальная тахикардия [4, 16].

Учитывая такое разнообразие нарушений электрической активности сердца, кажется логичным, что часть из них может быть вызвана не поражением сердца в чистом виде, а скорее результатом системной стресс-реакции. Ведь ушиб сердца всегда сопровождается болью, а это влечет за собой активацию симпатической нервной системы с реализацией эффектов ее медиаторов на сердце. Кроме того, аритмии могут быть вызваны метаболическими и электролитными нарушениями, которые сопровождают тяжелую травму. По причине большого разнообразия проявлений и широкого применения ЭКГ в диагностике патогенез нарушений ритма представляет особый интерес.

В этом направлении ведутся исследования с использованием экспериментальных моделей изолированного ушиба сердца в попытке исключить действие сопутствующих факторов. Но и там имеют место различные трактовки, касающиеся преимущественных механизмов нарушений электрической активности сердца. Так, в экспериментах на изолированных сердцах кроликов и собак описывается фибрилляция желудочков по механизму re-entry [17]. В других работах упоминается преобладание синусовой брадикардии у крыс в раннем посттравматическом периоде изолированного ушиба сердца [18]. Данное нарушение автоматизма объясняется срабатыванием рефлекса Брецоляда – Яриша: расширение артериол большого круга кровообращения, брадипноэ и брадикардия, развивающиеся в ответ на раздражение механо- и хеморецепторов желудочков сердца. Рефлекс реализуется посредством парасимпатического влияния блуждающего нерва и направлен на разгрузку левого желудочка, что дает основание расценить его как реакцию адаптации. Подтверждением участия этого механизма в развитии синусовой брадикардии является быстрота ее наступления и четкая реакция на М-холинблокатор атропина сульфат, примененный в данной ситуации в качестве патогенетического инструмента. Атропин предотвращает развитие синусовой брадикардии, однако достоверно повышает частоту развития желудочковой экстрасистолии и желудочковой пароксизмальной тахикардии [18]. Эти экспериментальные данные следует иметь в виду при разработке алгоритмов оказания неотложной помощи при ушибе сердца, поскольку атропина сульфат может применяться в терапии пострадавших с тупой травмой груди как раз в случае развития брадикардии и опасного снижения артериального давления [4].

Экспериментальные данные о развитии синусовой брадикардии как самом распространенном признаке изолированного ушиба сердца отличаются от клинических описаний этой патологии [9, 18]. Тем не менее показано, что на фоне синусовой брадикардии могут встречаться гетеротопные ритмы, атриовентрикулярные блокады всех степеней, экстрасистолия, пароксизмы желудочковой тахикардии. Можно сказать, что повреждение сердца при ушибе является результатом включения множества компенсаторных реакций и служит источником широкого спектра электрокардиографических нарушений [18].

К числу таких реакций, помимо рефлекса Брецоляда – Яриша, можно отнести активацию симпатoadреналовой системы: повышение тонуса симпатических структур нервной системы и активацию синтеза катехоламинов хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников. Это происходит в ответ на интенсивную болевую импульсацию и снижение артериального давления в результате повреждения сердца [19]. Эффективность данного компенсаторного механизма зависит от степени повреждения миокарда.

При ушибе сердца без выраженных гемодинамических нарушений в посттравматическом периоде число адренергических волокон в миокарде повышается по сравнению с интактным миокардом. Происходит также стимуляция надпочечников. В условиях создаваемой ими гипрекатехоламинемии происходит поддержание минутного объема сердца, артериального давления за счет тахикардии и повышения общего периферического сопротивления сосудов. Эти изменения можно считать важной приспособительной реакцией в борьбе организма с синдромом малого сердечного выброса [11, 20].

При тяжелом повреждении наблюдается эффект «десимпатизации», который включает снижение числа функционирующих адренергических волокон в миокарде, что снижает его чувствительность к катехоламинам (при этом их выработка надпочечниками остается на высоком уровне). Клинически это проявляется выраженной сердечно-сосудистой недостаточностью и уже может считаться механизмом танатогенеза [11, 20].

Вопрос о влиянии боли и кровопотери также рассматривается в научной литературе. Установлено, что купирование боли значительно снижает частоту развития аритмий в посттравматическом периоде ушиба сердца. Описывается значимая роль в предотвращении развития аритмий опиоидной стресс-лимитирующей системы, а именно эндогенных опиоидов (лей-энкефалин, мет-энкефалин и β -эндорфин), реализующих антиаритмический эффект преимущественно через μ -рецепторы [21–22]. Исходя из этого, применение агонистов опиоидных рецепторов в качестве обезболивающих средств в комплексной терапии ушиба сердца представляется полностью обоснованным.

Роль кровопотери в генезе нарушений ритма не столь очевидна, что объясняется угнетением как симпатических, так и парасимпатических влияний на сердце при усугублении гипоксии [18], а активация симпатoadреналовой системы начинается еще в первые минуты ушиба и происходит преимущественно за счет болевой стимуляции. При этом вклад кровопотери в развитие гемодинамических нарушений при тупой травме сердца не оспаривается [4].

Вторым заметным проявлением повреждения сердца при ушибе является снижение производительной (насосной) функции органа с развитием синдрома малого сердечного выброса. Определенный вклад в развитие недостаточности кровообращения, безусловно, могут вносить гемодинамически значимые нарушения ритма [16]. Однако основной причиной циркуляторных нарушений следует считать непосредственное снижение сократительной способности миокарда [23], в основе которого лежит нарушение его энергетического обмена [24]. Следствием этого является развитие вторичных (гипоксических) патологических процессов в органах и тканях.

Наряду с нарушениями центральной гемодинамики определенную роль в развитии циркуляторных нарушений в тканях при ушибе сердца может играть и изменение реологических свойств крови в виде синдрома гипервязкости [25]. Генез этого феномена, формирующегося в раннем посттравматическом периоде ушиба сердца, складывается из ряда факторов, к числу которых относят повышение содержания фибриногена и других белков острой фазы воспаления, появление в плазме продуктов деградации фибрина и других веществ низкой и средней молекулярной массы. Продукты перекисного окисления липидов, попадая в кровотоки, также способствуют повышению вязкости крови. Этот процесс свободнорадикального повреждения может протекать как в миокарде, так и в других органах. Его провоцируют гипоксия, метаболический ацидоз и гиперкатехоламинемия [26]. Эти же процессы повышают способность эритроцитов к агрегации и снижают их способность к изменению формы клетки при прохождении по капиллярам. Кроме того, в крови повышается содержание форменных элементов вследствие мобилизации их из костного мозга, что является адаптационной реакцией при воспалении и стрессе, которые, очевидно, участвуют в патогенезе ушиба сердца [25, 27].

Закономерным следствием циркуляторной гипоксии является повреждение экстраорганальных органов. В частности, описаны структурные и функциональные нарушения стенки тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца [25]. Структурные изменения в тонкой кишке выражаются полнокровием сосудов собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы тонкой кишки, наличием стаза эритроцитов, краевого стояния нейтрофильных лейкоцитов. Структурным изменениям сопутствуют функциональные расстройства [27]. Интрамуральные нервные ганглии страдают от отека и ишемии, что, в свою очередь, нарушает моторику кишки. Меняется активность ферментов полостного и пристеночного пищеварения в тонкой кишке. Повышается активность α -амилазы, десорбируемых фракций γ -амилазы. Помимо этого, в условиях измененного кровоснабжения повышается проницаемость кишечного барьера с транслокацией микрофлоры и токсинов из просвета кишки в систему воротной вены [25]. Это является дополнительным фактором повреждения печени, которая, подобно тонкой кишке, страдает от циркуляторной гипоксии и системной токсемии.

В ткани печени описаны дистрофические и некротические процессы, более стойкие и выраженные, чем в тонкой кишке [25]. Механизм повреждения печени носит многофакторный характер. В первые часы по-

сттравматического периода печень страдает преимущественно от застоя крови в результате развития синдрома малого сердечного выброса. Далее могут подключаться ацидоз и эндотоксемия, последняя усугубляется уже имеющимся снижением детоксицирующей функции печени [27]. Определенную роль может играть интенсификация в гепатоцитах процессов свободнорадикального окисления по пути ПОЛ и при участии iNOS [12–14, 27]. Результатом является угнетение синтетической функции печени и повышение в крови уровня внутриклеточных печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ). Однако описанные нарушения носят обратимый характер, признаки восстановления структуры и функции печени регистрируются, в течение первой недели посттравматического периода ушиба сердца [27].

Выраженность эндотоксемии, первоначальной причиной которой является, очевидно, снижение барьерной функции стенки тонкой кишки, усугубляется не только снижением детоксицирующей функции печени, но и нарушением регионарного кровообращения, являющегося следствием сердечной недостаточности и системной гиперкатехоламинемии. Гипоксическое повреждение тканей сопровождается образованием продуктов распада, которые также вносят вклад в формирование эндотоксемии. Циркуляция в крови молекул средней и низкой массы повышает вязкость крови и усиливает агрегацию эритроцитов, это, в свою очередь, усугубляет нарушения периферического кровообращения [25, 27]. Циркуляторная гипоксия, эндотоксемия и ацидоз могут считаться основными системными факторами повреждения органов и тканей в условиях тупой травмы сердца.

Однако с общепатологических позиций патогенез любого заболевания или патологического процесса недопустимо рассматривать как совокупность лишь патологических изменений. В механизме ушиба сердца присутствуют и реакции приспособления – репаративные, защитные, приспособительные, поэтому патогенез тупой травмы сердца невозможно рассматривать без участия реакций адаптации, реализуемых в рамках стресс-реакции. Адаптивные реакции при ушибе сердца проявляются включением нейро-эндокринных и иммунных звеньев. При этом следует заметить, что в реализации нейрогенной компенсации нарушенной функции сердца при его тупой травме прослеживаются два взаимодополняющих, но противоположных по эффектам механизма: активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с усилением симпатических влияний на организм и активация парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Первый механизм нейрогенной адаптации имеет целью обеспечение должного уровня АД, адекватной перфузии тканей и соответствующую модификацию обмена веществ [19]. Второй выполняет кардиопротекторную роль, обеспечивая уменьшение работы компрометированного сердца [28], а также является стимулятором выработки провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, участвуют как во вторичном повреждении, так и в репарации ткани миокарда. К числу адаптивных реакций следует отнести гипертрофию мышечных волокон, новообразование волокнистых структур и апоптоз кардиомиоцитов [24].

Исходя из такой двойственности проявлений, представляется интересным рассмотрение механиз-

мов адаптации при ушибе сердца с позиции теории о двух типах адаптационных стратегий, используемых организмом в неблагоприятных условиях, – толерантной и резистентной, выдвинутой В. И. Кулинским [29–30]. Резистентная стратегия реализуется в классической стресс-реакции при первичном и непосредственном участии ЦНС, эндокринной и иммунной систем. Такой вариант адаптации позволяет достигать приспособления, поддержания гомеостаза путем усиления функций сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной, эндокринной и других систем. Это сопровождается ускорением обмена веществ, повышением уровня стресс-гормонов и преобладанием катаболизма над анаболизмом. Толерантная стратегия является попыткой пережить стрессовые условия пассивно, сохранив при этом резервы для дальнейшей адаптации. Такое решение предпочтительно в тех случаях, когда повреждающий фактор непреодолим, но и несмертелен. Реализация этой стратегии адаптации достигается посредством гипобиоза. Снижение физической активности и обмена веществ может повысить устойчивость организма и обеспечить условия для восстановления поврежденных тканей и нарушенных функций. Отдельные черты этих адаптационных стратегий прослеживаются в патогенезе и клинике ушиба сердца, однако целостного представления о характере и направленности адаптивных реакций (типе адаптивной стратегии) в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца, включая патохимическую характеристику, нет. Возможно, стратегии адаптации у животных с различной естественной реакцией на стрессовые и гипоксические воздействия окажутся различными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы позволяет заключить, что ушиб сердца во многом остается проблемой в связи с тяжестью состояния больных, многообразием клинических проявлений, сложностью диагностики и лечения. Подобные сложности во многом объясняются тем, что патогенез ушиба сердца изучен недостаточно. Имеются серии работ, касающихся описания структурных и функциональных изменений в сердце и некоторых органах (печень и кишечник) в посттравматическом периоде ушиба сердца. Достаточно подробно изучены характер и механизмы формирования нарушений центральной гемодинамики, вклад в их формирование снижения сократительной функции и электрической активности сердца, эндотоксемии и нарушений реологических свойств крови. Однако целостное представление о патогенезе ушиба должно формироваться с учетом реакций адаптации, реализуемых в рамках стресс-ответа. Описаны и расценены как адаптивные отдельные функциональные и структурные перестройки в посттравматическом периоде ушиба сердца. Тем не менее целостного представления о характере адаптивных реакций при ушибе сердца нет. Практически не описаны процессы в центральной нервной системе, реакции эндокринной и иммунной систем. Исходя из этого, становится понятной необходимость дальнейшого изучения механизмов тупой травмы сердца с позиций концепции о толерантной и резистентной стратегиях адаптации. Этот подход позволит углубить и систематизировать знания о патогенезе ушиба сердца, а значит, обосновать новые подходы к его диагностике и лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габайдуллин М. И. Эпидемиология дорожно-транспортных происшествий и транспортного травматизма: обзор отечественной и зарубежной литературы // Вестн. ЮУрГУ. 2010. № 19. С. 89–93.
2. Brewer B., Zarzaur B. L. Cardiac Contusions // Current Trauma Reports. 2015. No. 1. P. 232–236.
3. Новоселов В. П., Савченко С. В., Порвин А. Н., Кошляк Д. А. Нарушения трансэндотелиального переноса веществ при повреждении миокарда в случаях ушиба сердца // Вестн. судеб. медицины. 2015. Т. 4, № 1. С. 16–18.
4. Абдрахманова А. И., Амиров Н. Б., Цибулькин Н. А. Закрытая травма сердца на догоспитальном этапе // Вестн. соврем. клинич. медицины. 2015. Т. 8, № 3. С. 57–64.
5. Maite A., Colin A., Robert E. Blunt Cardiac Trauma Review // Cardiology Clinics. 2018. No. 36. P. 183–191.
6. Марчук В. Г., Чепель А. И., Кузьмин А. Я., Чиж В. В. Адаптированная классификация ушибов сердца при закрытой травме груди на фоне политравмы // Здоровье. Мед. экология. Наука. 2012. № 1. С. 92–93.
7. Денисов А. В., Кузьмин А. Я., Гаврилин С. В., Мешаков Д. П., Супрун Т. Ю., Жирнова Н. А., Демченко К. Н., Дмитриева Е. В. Ушиб сердца при закрытых травмах груди: этиология, диагностика, тяжесть повреждения сердца: обзор литературы // Воен.-мед. журн. 2018. № 8. С. 24–32.
8. Ždrle S., Vuković M. Cardiac War Wounds // Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2016. No. 33 P. 135–140.
9. Van Lieshout M. M., Verhofstad H. J., Van Silfhout J. T., Dubois E. A. Diagnostic Approach for Myocardial Contusion: a Retrospective Evaluation of Patient Data and Review of the Literature // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31982920> (дата обращения: 15.04.2020).

REFERENCES

1. Gabaidullin M. I. Epidemiologiya dorozhno-transportnyh proissheshtvij i transportnogo travmatizma: obzor otechestvennoj i zarubezhnoj literatury // Vestnik YUUrGU. 2010. No. 19. P. 89–93. (In Russian).
2. Brewer B., Zarzaur B. L. Cardiac Contusions // Current Trauma Reports. 2015. No. 1. P. 232–236.
3. Novoselov V. P., Savchenko S. V., Porvin A. N., Koshlyak D. A. Narusheniya transendotelialnogo perenosa veshchestv pri povrezhdenii miokarda v sluchayah ushiba serdca // Vestnik sudebnoj mediciny. 2015. Vol. 4, No. 1. P. 16–18. (In Russian).
4. Abdrahmanova A. I., Amirov N. B., Cibulkin N. A. Zakrytaya travma serdca na dogospitalnom etape // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2015. Vol. 8, No. 3. P. 57–64. (In Russian).
5. Maite A., Colin A., Robert E. Blunt Cardiac Trauma Review // Cardiology Clinics. 2018. No. 36. P. 183–191.
6. Marchuk V. G., Chepel A. I., Kuzmin A. Ya., Chizh V. V. Adaptirovannaya klassifikaciya ushibov serdca pri zakrytoi travme grudi na fone politravmy // Zdorove. Medicinskaya ekologiya. Nauka. 2012. No. 1. P. 92–93. (In Russian).
7. Denisov A. V., Kuzmin A. Ya., Gavrilin S. V., Meshakov D. P., Suprun T. Yu. Zhirnova N. A., Demchenko K. N., Dmitrieva E. V. Ushib serdca pri zakrytyh travmah grudi: etiologiya, diagnostika, tyazhest povrezhdeniya serdca: obzor literatury // Voenno-meditsinskij zhurnal. 2018. No. 8. P. 24–32. (In Russian).
8. Ždrle S., Vuković M. Cardiac War Wounds // Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2016. No. 33 P. 135–140.
9. Van Lieshout M. M., Verhofstad H. J., Van Silfhout J. T., Dubois E. A. Diagnostic Approach for Myocardial Contusion: a Retrospective Evaluation of Patient Data and Review of the Literature // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31982920> (accessed: 15.04.2020).

10. Савченко С. В., Новоселов В. П., Порвин А. Н., Кошляк Д. А. Экспертная оценка ультраструктуры миокарда при ушибе сердца // Вестн. судеб. медицины. 2015. Т. 4, № 4. С. 4–7.
11. Савченко С. В., Новоселов В. П., Кошляк Д. А., Порвин А. Н., Казанская Г. М. Клинические и морфологические аспекты диагностики ушиба сердца // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016. Т. 20, № 1. С. 40–46.
12. Torun A. Ç., Tütüncü Ş. Assessing the Therapeutic Effect of Resveratrol in Heart Failure Following Blunt Chest Trauma and the Potential Role of Endocan as a Biomarker of Inflammation Using Rats // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2019. Vol. 25, No. 4. P. 343–349.
13. Demir F., Güzel A., Kat C., Karadeniz C., Akdemir U., Okuyucu A., Gacar A. A Combination of Methylprednisolone and Quercetin is Effective for the Treatment of Cardiac Contusion Following Blunt Chest Trauma in Rats // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2014. No. 47 (9). P. 766–772.
14. Сырочая А. О., Леонтьева Ф. С., Новикова И. В., Иванникова С. В. Биологическая роль свободных радикалов в развитии патологических состояний // Междунар. мед. журн. 2012. № 3. С. 98–103.
15. Збруева Ю. В., Кульбичкий Б. Н., Кабакова С. С., Джувалыков П. Г., Богомолов Д. В., Федулова М. В. Иммуногистохимическое исследование ушиба сердца // Судеб.-мед. экспертиза. 2013. № 1. С. 54–55.
16. Елисеева Т. В., Чепель А. И., Куренкова И. Г., Гетман С. И., Квитко А. А. Показатели центральной гемодинамики и нарушения ритма при закрытой травме сердца // Кардиология. 2018. Т. 19. С. 583–595.
17. WenHua D., XiuQin X., WeiXiao Y., Xiang W., Tao L. Dobutamine Stress Echocardiography Assessment of Myocardial Contusion due to Blunt Impact in Dogs // Cell Biochem Biophys. 2012. No. 62. P. 169–175.
18. Корпачева О. В., Вербицкая В. С. Генез нарушений ритмической функции сердца в раннем посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца // Вестн. урал. мед. академ. науки. 2012. № 2. С. 41–42.
19. Imani A., Parsa H., Chookalaei L.G., Rakhshan K., Golnazari M., Faghihi M. Acute Physical Stress Preconditions the Heart Against Ischemia/Reperfusion Injury Through Activation of Sympathetic Nervous System // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2019. No. 113. P. 401–408.
20. Новоселов В. П., Савченко С. В., Ковалева М. А. Изменения адренергических волокон миокарда и активности надпочечников крыс при экспериментальном ушибе сердца // Проблемы экспертизы в медицине. 2006. С. 30–33.
21. Нарыжная Н. В., Маслов Л. Н., Таяурская А. С., Лишманов Ю. Б. К вопросу о рецепторной специфичности опиоидергического повышения электрической стабильности сердца при адаптации крыс к стрессу и гипобарической гипоксии // Сиб. междунар. журн. 2011. Т. 26, Вып. 1. № 4. С. 143–147.
22. Valentino R. J., Bockstaele E. V. Endogenous Opioids: The Downside of Opposing Stress // Neurobiology of Stress. 2015. No. 1. P. 23–32.
23. Корпачева О. В., Долгих В. Т. Генез системных сдвигов гемодинамики при ушибе сердца // Анестезиология и реаниматология. 2008. № 6. С. 75–78.
24. Корпачева О. В., Долгих В. Т. Изменение основного биологического субстрата как способ защиты от ишемического повреждения сердца // Патол. физиология и эксперимент. терапия. 2008. № 4. С. 16–19.
25. Вербицкая В. С., Долгих В. Т., Корпачева О. В., Остроглядова И. А. Коррекция глутамином морфофункциональных нарушений тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца: экспериментальное исследование // Общая реаниматология. 2014. Т. 10, № 2. С. 31–40.
26. Алякринская М. Д. Исследование показателей перикисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха интубированных пациентов // Вестн. урал. академ. науки. 2012. № 2. С. 34–35.
27. Вербицкая В. С., Корпачева О. В., Индутный А. В., Пальянов С. В. Эндогенная интоксикация при изолированном экспериментальном ушибе сердца: механизмы формирования и коррекция глутамином // Сиб. мед. журн. 2014. № 4. С. 67–71.
28. Корпачева О. В. Вегетативная регуляция сердечной деятельности в раннем посттравматическом периоде ушиба сердца // Savchenko S. V., Novoselov V. P., Porvin A. N., Koshlyak D. A. Ekspertnaya ocenka ultrastruktury miokarda pri ushibe serdca // Vestnik sudebnoj mediciny. 2015. Vol. 4, No. 4. P. 4–7. (In Russian).
11. Savchenko S. V., Novoselov V. P., Koshlyak D. A., Porvin A. N., Kazanskaya G. M. Klinicheskie i morfologicheskie aspekty diagnostiki ushiba serdca // Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya. 2016. Vol. 20, No. 1. P. 40–46. (In Russian).
12. Torun A. Ç., Tütüncü Ş. Assessing the Therapeutic Effect of Resveratrol in Heart Failure Following Blunt Chest Trauma and the Potential Role of Endocan as a Biomarker of Inflammation Using Rats // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2019. Vol. 25, No. 4. P. 343–349.
13. Demir F., Güzel A., Kat C., Karadeniz C., Akdemir U., Okuyucu A., Gacar A. A Combination of Methylprednisolone and Quercetin is Effective for the Treatment of Cardiac Contusion Following Blunt Chest Trauma in Rats // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2014. No. 47 (9). P. 766–772.
14. Syrovaya A. O., Leontyeva F. S., Novikova I. V., Ivannikova S. V. Biologicheskaya rol svobodnyh radikalov v razvitii patologicheskikh sostoyanij // Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2012. No. 3. P. 98–103. (In Russian).
15. Zbrueva Yu. V., Kulbickij B. N., Kabakova S. S., Dzhuvalyakov P. G., Bogomolov D. V., Fedulova M. V. Immunogistohimicheskoe issledovanie ushiba serdca // Sudebno-medicinskaya ekspertiza. 2013. No. 1. P. 54–55. (In Russian).
16. Eliseeva T. V., Chepel A. I., Kurenkova I. G., Getman S. I., Kvitko A. A. Pokazateli centralnoj gemodinamiki i narusheniya ritma pri zakrytoj travme serdca // Kardiologiya. 2018. Vol. 19. P. 583–595. (In Russian).
17. WenHua D., XiuQin X., WeiXiao Y., Xiang W., Tao L. Dobutamine Stress Echocardiography Assessment of Myocardial Contusion due to Blunt Impact in Dogs // Cell Biochem Biophys. 2012. No. 62. P. 169–175.
18. Korpacheva O. V., Verbickaya V. S. Genез narushenij ritmicheskoy funkcii serdca v rannem posttravmaticheskom periode eksperimentalnogo ushiba serdca // Vestnik uralskoj medicinskoj akademicheskoy nauki. 2012. No. 2. P. 41–42. (In Russian)
19. Imani A., Parsa H., Chookalaei L.G., Rakhshan K., Golnazari M., Faghihi M. Acute Physical Stress Preconditions the Heart Against Ischemia/Reperfusion Injury Through Activation of Sympathetic Nervous System // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2019. No. 113. P. 401–408.
20. Novoselov V. P., Savchenko S. V., Kovaleva M. A. Izmeneniya adrenergicheskikh volokon miokarda i aktivnosti nadpochechnikov kryс pri eksperimentalnom ushibe serdca // Problemy ekspertizy v medicине. 2006. P. 30–33. (In Russian)
21. Naryzhnaya N. V., Maslov L. N., Tayurskaya A. S., Lishmanov Yu. B. K voprosu o receptornoj specifichnosti opioidergicheskogo povysheniya elektricheskoy stabil'nosti serdca pri adaptacii kryс k stressu i gipobaricheskoy gipoksii // Sibirskij mezhdunarodnyj zhurnal. 2011. Vol. 26, Is. 1. No. 4. P. 143–147. (In Russian).
22. Valentino R. J., Bockstaele E. V. Endogenous Opioids: The Downside of Opposing Stress // Neurobiology of Stress. 2015. No. 1. P. 23–32.
23. Korpacheva O. V., Dolgih V. T. Genез sistemnyh sdvigoв gemodinamiki pri ushibe serdca // Anesteziologiya i reanimatologiya. 2008. No. 6. P. 75–78. (In Russian).
24. Korpacheva O. V., Dolgikh V. T. Izmenenie osnovnogo biologicheskogo substrata kak sposob zashchity ot ishemicheskogo povrezhdeniya serdca // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2008. No. 4. P. 16–19. (In Russian).
25. Verbickaya V. S., Dolgih V. T., Korpacheva O. V., Ostroglyadova I. A. Korrekciya glutaminom morfofunkcionalnyh narushenij tonkoj kishki i pecheni v posttravmaticheskom periode ushiba serdca: eksperimentalnoe issledovanie // Obshchaya reanimatologiya. 2014. Vol. 10, No. 2. P. 31–40. (In Russian).
26. Alyakrinskaya M. D. Issledovanie pokazatelej perikisnogo okisleniya lipidov v kondensate vydyhaemogo vozduha intubirovannyh pacientov // Vestnik Ural'skoj akademicheskoy nauki. 2012. No. 2. P. 34–35. (In Russian).
27. Verbickaya V. S., Korpacheva O. V., Indutnyi A. V., Palyanov S. V. Endogennaya intoksikaciya pri izolirovannom eksperimentalnom ushibe serdca: mekhanizmy formirovaniya i korrekciya glutaminom // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2014. No. 4. P. 67–71. (In Russian).
28. Korpacheva O. V. Vegetativnaya regulyaciya serdechnoj deyatel'nosti v rannem posttravmaticheskom periode ushiba serdca // Vestnik

- // Вестн. Санкт-Петербург. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова. 2007. № 3. С. 106–109.
29. Бочаров С. Н., Кулинский В. И. Защитные стратегии организма в анестезиологии и реаниматологии. Иркутск : РИО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2003. 134 с.
30. Бочаров С. Н., Кулинский В. И., Виноградов В. Г., Лебедь М. Л., Кирпиченко М. Г., Гуманенко В. В., Лепехова С. А., Родионова Л. В. Изменения активности метаболизма и гормонального профиля после множественной скелетной травмы в эксперименте // Сиб. мед. журн. 2011. № 2. С. 90–93.
- Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I. I. Mechnikova. 2007. No. 3. P. 106–109. (In Russian)
29. Bocharov S. N., Kulinskiy V. I. Zashchitnye strategii organizma v anesteziologii i reanimatologii. Irkutsk : RIO NC RVH VSNC SO RAMN, 2003. 134 p. (In Russian).
30. Bocharov S. N., Kulinskiy V. I., Vinogradov V. G., Lebed M. L., Kirpichenko M. G., Gumanenko V. V., Lepekhova S. A., Rodionova L. V. Izmeneniya aktivnosti metabolizma i gormonalnogo profilya posle mnozhestvennoj skeletnoj travmy v eksperimente // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2011. No. 2. P. 90–93. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Приймак Антон Борисович – аспирант кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: prima-macter@yandex.ru

Корпачева Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: olgkor@mail.ru

Золотов Александр Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: azolotov@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Anton B. Priymak – Postgraduate, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: prima-macter@yandex.ru

Olga V. Korpacheva – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: olgkor@mail.ru

Aleksandr N. Zolotov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: azolotov@mail.ru

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО АОРТАЛЬНОГО ПОРОКА

В. В. Чугунов^{1,2}, А. Н. Молчанов^{1,2}, Л. А. Наумова¹

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия

Цель – на основании опубликованных данных проанализировать факторы риска и патогенетические механизмы формирования дегенеративного аортального стеноза, а также возможность рассмотрения их как мишени для проведения консервативной терапии. **Материал и методы.** В работе использованы базы данных PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews и др. с глубиной поиска 15 лет. Ключевые слова для поиска: дегенеративный стеноз аортального клапана, аортальный клапан. **Результаты.** В современной литературе дегенеративный стеноз аортального клапана рассматривается как многофакторный и многоступенчатый процесс, включающий такие этапы, как повреждение и развитие эндотелиальной дисфункции, накопление липидов, развитие асептического воспаления и дезадаптивной миофибробластической и остеогенной трансформации клапанных интерстициальных клеток, ведущей к фиброзу и кальцификации аортального клапана. При этом на каждом из этапов имеется своя мишень для замедления развития патологического процесса.

Ключевые слова: дегенеративный стеноз аортального клапана, аортальный клапан.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия.

Автор для переписки: Чугунов Владимир Владимирович, e-mail: ruapostol@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Аортальный стеноз относится к распространенным порокам клапанов сердца, развитию которого более чем в 25 % случаев у пациентов старше 65 лет предшествует аортальный склероз [1]. У пациентов старше 70 лет частота встречаемости дегенеративного аортального стеноза составляет 70 % [2]. С учетом демографических тенденций (увеличение в мире числа людей старше 65 лет) предполагается рост к 2050 году

числа хирургических вмешательств в связи с развитием данной патологии до 850 тыс. пациентов, в то время как сегодня число таких операций достигает 300 тыс. Euro Heart Survey [3] установил, что у 44,6 % пациентов, которым проводилось хирургическое лечение, имеется значительный стеноз аортального клапана.

Предполагаемые предикторы развития дегенеративного стеноза аортального клапана аналогичны

RISK FACTORS AND PATHOGENESIS OF DEGENERATIVE AORTIC DISEASES

V. V. Chugunov^{1,2}, A. N. Molchanov^{1,2}, L. A. Naumova¹

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia

The study aims to analyze the published data on pathogenesis for the development of degenerative aortic valve stenosis as a possible target for conservative therapy. **Material and methods.** Literary sources from various databases such as PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews with a search depth of 15 years are selected. "Degenerative aortic valve stenosis" and "aortic valve" are used as keywords. **Results.** Degenerative aortic valve stenosis is a multi-stage and multifactorial process. The pathological process includes stages: endothelial dysfunction and damage, lipid accumulation, aseptic inflammation, maladaptive myofibroblastic, and osteogenic transformation of valvular interstitial cells, which ultimately leads to fibrosis and calcification of the aortic valve. Each of the stages has its own target in order to slow down the pathological process.

Keywords: degenerative aortic valve stenosis, aortic valve.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.26 Cardiovascular Surgery.

Corresponding Author: Vladimir V. Chugunov, e-mail: ruapostol@gmail.com.

играющим роль в развитии атеросклероза. К ним относятся возраст, пол, курение, гиперхолестеринемия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, лучевая терапия [4].

Для эффективного лечения дегенеративного стеноза аортального клапана необходимо его раннее выявление, и традиционно основной акцент в диагностике делается на эхокардиографическое выявление порока сердца. Однако в настоящее время ведутся исследования биомаркеров этого заболевания и возможных медикаментозных методов сдерживания его прогрессирования.

Цель – на основании опубликованных данных проанализировать факторы риска и патогенетические механизмы формирования дегенеративного аортального стеноза, а также возможность рассмотрения их как мишени для проведения консервативной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы базы данных PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews и др. Глубина поиска – 15 лет. Ключевые слова для поиска: дегенеративный стеноз аортального клапана, аортальный клапан.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дегенеративный стеноз аортального клапана – это длительный многолетний процесс, который включает накопление липидов, воспаление и развитие кальцификации в стенке аортального клапана [5]. Аортальный клапан с вентрикулярной и аортальной стороны покрыт эндотелием, под которым расположены несколько отличающиеся по гистологической характеристике в зависимости от стороны (вентрикулярная или аортальная) подэндотелиальный слой коллагена, мышечно-эластический и спонгиозный, или губчатый, слои. Спонгиозный слой, представленный преимущественно протеогликанами и меньшим количеством коллагеновых и эластических волокон, содержит наибольшее количество клеток: фибробластов, плохо дифференцированных мезенхимальных клеток и миофибробластов. Эндотелиальные клетки клапана похожи на эндотелий сосудов и определяют процессы проницаемости, в частности препятствуют субэндотелиальному проникновению липидов и моноцитов, а также тромбообразованию, участвуют в процессе воспаления. Образующиеся при этом провоспалительные цитокины меняют активность клеточных элементов клапана, или интерстициальных клеток [6–7]. Эти клетки имеют фибробластный фенотип и под влиянием микроокружения могут дифференцироваться в направлении как миофибробластов, так и остеобластов, ответственных за развитие клапанного склероза и кальцификации [8]. Интерстициальные клетки участвуют в процессах фиброобразования через ремоделирование матричных белков [9].

В настоящее время дегенеративный стеноз аортального клапана рассматривается как сложный многоступенчатый процесс, при котором имеют значение дисфункция эндотелия, субэндотелиальное накопление липидов, развитие асептического воспаления, чрезмерное производство и деградация внеклеточного матрикса, приводящие в итоге к кальцификации створок клапана [10]. Фиброзный слой аортального клапана, обращенный в сторону аорты, подвергается колебательному движению, которое активизирует

воспалительный процесс и приводит к повышенной экспрессии остеогенных факторов [11]. Целостность эндотелия является одним из условий сохранения клапанного гомеостаза [12]. Важнейшим фактором, повреждающим эндотелий, может быть избыточное гидродинамическое давление на клапан, которое рассматривается как инициальный механизм развития клапанного склероза [13–14]. Эндотелиальные повреждения характеризуются формированием своеобразных спаек между клапанными эндотелиальными клетками и подлежащей базальной мембраной и сопровождаются очаговой инфильтрацией макрофагами, отложениями кальция и липидов [15].

Локальные изменения кровотока, вызванные атеросклерозом, артериальной гипертензией или патологическими процессами самого клапана, приводят к изменению ламинарного кровотока на турбулентный, а он, в свою очередь, еще больше способствует дисфункции эндотелия. Данный факт согласуется с тем, что дегенеративный стеноз аортального клапана гораздо быстрее прогрессирует у людей с врожденным двустворчатым аортальным клапаном [16].

В интактном аортальном клапане коллагеновые волокна имеют организованную структуру, в дегенеративно измененном клапане количество коллагеновых волокон увеличивается, при этом волокна становятся все более плотными и дезорганизованными. Такое фиброзное ремоделирование клапанного матрикса управляется соотношением между двумя динамическими процессами – фиброзом и протеолизом. Первый связан с избыточным накоплением дезорганизованной волокнистой ткани, второй способствует активному ее разрушению. Нарушение динамического равновесия между этими процессами обуславливает и нарушение синтеза и деградации белков клапанного матрикса, ведет к его разрушению, формированию беспорядочно расположенных полостей и фиброзных ядер. Движущим механизмом этого процесса является индуцированная воспалением дифференцировка клапанных интерстициальных клеток в миофибробласты, в которых увеличивается экспрессия белков виментина и альфа-актин гладкомышечных клеток (SMA) [17]. В такой дифференцировке клапанных интерстициальных клеток ключевую роль играет трансформирующий фактор роста-1бета (TGF-1бета), который при помощи биохимических механизмов повышает экспрессию белков альфа-SMA и гладкомышечного белка 22-альфа (SM22a) [18]. Таким образом, TGF-1бета стимулирует миофибробласты, что приводит к фиброзу ткани клапана, увеличивая его жесткость [19]. Фиброз аортального клапана – это стадия, когда происходит утолщение створок без макроскопически видимого отложения кальция в клапанном матриксе [16].

К основным классам молекул, ответственных за деградацию клеток створок клапанного матрикса, относятся матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (TIMP). ММП представляют собой семейство внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, переваривающих различные компоненты клапанного матрикса и участвующих практически во всех процессах ремоделирования ткани створок клапана. Плейотропные эффекты протеолитических ферментов ведут к усилению миграции воспалительных клеток, разрушению клапанного матрикса, активации/деактивации ряда сигнальных молекул, что обуславливает дегенеративные изменения коллагеновых во-

локон, предрасполагающие к кальцификации и ремоделированию створок клапана [20].

В дополнение к MMP и TIMP ремоделирование створок клапанного матрикса осуществляют также катепсины S/K/V, разрушающие эластин и в большой концентрации содержащиеся в пораженных клапанах [21]. Степень катепсин-опосредованной деградации створок клапанного матрикса регулируется их ингибитором – цистатином С, уровень которого также существенно повышен в пораженных клапанах [21]. Из-за протеазной активности катепсинов, а также других эластин-деградирующих веществ, эластические волокна пораженных клапанов подвергаются фрагментации и дезорганизации [22]. Это приводит к снижению содержания эластина в ткани клапана, увеличению содержания коллагена и увеличению жесткости ткани клапана, что, в свою очередь, снижает толерантность клапана к гидродинамическому удару, обуславливает повреждающее действие на эндотелий и ведет к патологической дифференцировке клапанных интерстициальных клеток [22].

Створки здорового аортального клапана почти лишены кровеносных сосудов, получение питательных веществ и кислорода происходит главным образом посредством диффузии [23]. Однако утолщение волокон створок клапанов вызывает гипоксию – ключевой фактор активации ангиогенных программ [24]. Неоваскуляризация в пораженном клапане коррелирует со степенью кальцификации [25]. Наиболее активный процесс ангиогенеза отмечается в очагах воспаления, где образуются крупные клеточные инфильтраты [25–26]. Ангиогенез усиливает поступление кислорода и питательных веществ в створки клапана, вызывая биоминерализацию аортального клапана, способствуя его окостенению за счет доставки циркулирующих остеогенных клеток-предшественников [27–29].

Уровень липопротеидов низкой плотности и липопротеина А коррелирует с патологическим ремоделированием аортального клапана [30], но только у пациентов моложе 70 лет [31]. В связи с этим выясняется возможность применения статинов для профилактики и лечения дегенеративного стеноза аортального клапана [32]. Помимо снижения уровня липидов статины уменьшают секрецию металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов макрофагами и подавляют кальцификацию клапана *in vitro* [33]. Но статины не останавливают процесс склерозирования и кальцификации аортального клапана [34], не изменяют и даже повышают уровень сывороточного липопротеина А. Отсюда следует, что статины не могут использоваться в стандартной схеме лечения дегенеративного стеноза аортального клапана, но могут применяться на ранних стадиях развития патологического процесса [35].

Субэндотелиальный слой интактного аортального клапана содержит небольшое количество макрофагов и воспалительных клеток, в поврежденном клапане процесс хронического воспаления сопровождается обширной инфильтрацией макрофагами, Т-лимфоцитами и тучными клетками, высвобождающими большое количество хемоаттрактантов, в частности, таких как MCP-1 (монокитарный хемотаксический протеин-1), CCL-2 (C-C motif ligand-2) и IL-8 (интерлейкин 8), усиливающих миграцию лейкоцитов [36]. Лейкоциты, взаимодействующие с молекулами адгезии и соответствующими лигандами на поверхности моноцитов и Т-клеток, опосредуют их трансэндотелиальную

миграцию [37]. Моноциты, проникая в субэндотелий, обильно его инфильтрируют и трансформируются в макрофаги, или «пенистые» клетки, под действием окисленного липопротеина низкой плотности [38].

Проникшие в субэндотелиальный слой иммунные клетки продуцируют провоспалительные и профибротические цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-альфа (фактор некроза опухолей-альфа) и TGF-1 бета), стимулируют выработку активных форм кислорода и белков острой фазы, активацию протеолитических ферментов, дегрануляцию тучных клеток, пролиферацию иммунных клеток [39].

ФНО-альфа рассматривается в качестве основного индуктора воспалительного процесса, остеогенной дифференцировки клеток, апоптоза и биоминерализации. Повышенная экспрессия ФНО-альфа коррелирует со степенью отложения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и индуцирует трансформацию миофибробластов в остеобласты, что приводит к образованию кальцифицированных конкрементов [40]. Экспериментальные исследования показали, что введение специфического ингибитора ФНО-альфа – Инфликсимаба – приводит к снижению экспрессии путей активации остеогенной трансформации миофибробластов и уменьшению отложений кальция в тканях клапана, но при этом никак не влияет на ожирение, уровень холестерина и уровень глюкозы в крови [41]. Установлено, что пациенты с тяжелым дегенеративным аортальным стенозом имеют повышенный уровень ФНО-альфа, который возвращается к нормальным значениям после протезирования аортального клапана [42].

Интерлейкины (ИЛ), наряду с ФНО-альфа, также вносят значительный вклад в прогрессирование хронического воспаления и остеогенную трансформацию клеток. Среди них к наиболее важным и изученным относятся ИЛ-1 бета, ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1/CCL2. Подобно ФНО-альфа, интерлейкины экспрессируют дополнительные пути активации остеогенной трансформации клапанного матрикса, а также межклеточное взаимодействие воспалительных клеток, что поддерживает воспалительный процесс и формирует порочный круг [43–44].

В настоящее время нет убедительных доказательств успешного применения статинов в лечении дегенеративного стеноза аортального клапана, однако общие с атеросклерозом патогенетические механизмы развития данного порока позволяют комплексно подходить к решению проблемы. Последние исследования рассматривают возможность комбинации статинов с препаратами антицитокинового действия, такими как инфликсимаб, канакинумаб, адалимумаб и этанерцепт. Комплексный эффект этих препаратов может препятствовать развитию воспалительного каскада [45–46].

Центральная роль MMP также может быть использована в терапевтических целях. Ингибиторы MMP потенциально могут применяться в качестве лечения или замедления прогрессирования не только дегенеративного стеноза аортального клапана, но и других сопутствующих заболеваний, таких как рак или атеросклероз [47–48]. Однако только один из этих препаратов прошел клинические испытания и имел значительные побочные эффекты и низкую эффективность [20]. В настоящее время продолжают развиваться более безопасного лекарства, но пока они безуспешны.

Было доказано, что ренин-ангиотензиновая система играет ключевую роль в регуляции артериального давления и участвует в развитии дегенеративного стеноза аортального клапана [47]. Основным эффектором является ангиотензин II, действующий через рецепторы: рецептор ангиотензина 1-го типа (AT1R) и рецептор ангиотензина 2-го типа (AT2R) [48]. Противовоспалительные, вазоконстриктивные и профибротические эффекты реализуются через рецепторы AT1R, а вазодилатационные, антифибротические и противовоспалительные эффекты реализуются через рецепторы AT2R [49]. Рецепторы AT1R в 4 раза чаще выявляются при стенозе аортального клапана и ассоциируются с дифференцировкой клапанных интерстициальных клеток в миофибробласты [50]. В связи с этим рецепторы ангиотензина II являются мишенью для медикаментозной терапии. В исследованиях по применению эналаприла, трандолаприла и рамиприла у пациентов с дегенеративным стенозом аортального клапана отмечены умеренная эффективность в отношении снижения конечного систолического давления в левом желудочке, объема и массы левого желудочка, а также улучшение переносимости физической нагрузки [51]. Некоторые ретроспективные исследования показали, что ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) замедляет кальцификацию клапана и улучшает выживаемость больных с дегенеративным стенозом аортального клапана, снижая риск сердечно-сосудистых событий [52], в то время как кандесартан в рандомизированных клинических исследованиях не показал в таких случаях своей эффективности [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дегенеративный стеноз аортального клапана – это многоступенчатый и многофактор-

ный процесс. Он включает повреждение и развитие эндотелиальной дисфункции, накопление липидов, развитие асептического воспаления, миофибробластическую и остеогенную трансформацию клапанных интерстициальных клеток, что в конечном итоге приводит к фиброзу, а затем кальцификации аортального клапана. Значительные успехи, достигнутые в последние годы в изучении процессов, лежащих в основе развития дегенеративного стеноза аортального клапана, почти не отразились на результатах медикаментозной терапии, единственным способом лечения остается протезирование аортального клапана. Однако разработки по созданию более безопасных для применения лекарств, эффективных для лечения и профилактики дегенеративного аортального стеноза, все еще ведутся. Так, статины, ингибиторы протеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9) и ингибиторы адсорбции холестерина способны предотвращать как начало, так и прогрессирование атеросклероза, однако при дегенеративном стенозе аортального клапана их использование не так многообещающе. В отличие от статинов, иАПФ могут быть использованы на более поздних стадиях заболевания (миофибробластическая дифференцировка, фиброз). Еще одним потенциальным терапевтическим средством может быть антицитокиновая терапия, направленная на подавление воспаления, отложение ЛПНП и инфильтрацию клапанного матрикса макрофагами. Комбинирование гиполипидемических препаратов с антицитокиновыми препаратами и иАПФ может значительно замедлить прогрессирование патологии аортального клапана и, возможно, снизить частоту случаев протезирования аортального клапана.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hull M. C., Morris C. G., Pepine C. J., Mendenhall N. Valvular Dysfunction and Carotid, Subclavian, and Coronary Artery Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma Treated with Radiation Therapy // *JAMA* 2003. No. 290. P. 2831–2837.
- Kon N. D., Westaby S., Amaraseena N., Pillai R., Cordell A. R. Comparison of Implantation Techniques Using Freestyle Stentless Porcine Aortic Valve // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995. No. 59. P. 857.
- lung B., Baron G., Butchart E. G. et al. A Prospective Survey of Patients with Valvular Heart Disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease // *European Heart Journal*. 2003. No. 24. P. 1231–1243.
- Yutzey K. E., Demer L. L., Body S. C. et al. Calcific Aortic Valve Disease: a Consensus Summary from the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2014. No. 34. 2387–2393.
- Hutcheson J. D., Aikawa E., Merryman W. D. Potential Drug Targets for Calcific Aortic Valve Disease // *Nature Reviews Cardiology*. 2014. No. 11. P. 218–231.
- Gould S. T., Srigunapalan S., Simmons C. A., Anseth K. S. Hemodynamic and Cellular Response Feedback in Calcific Aortic Valve Disease // *Circulation Research*. 2013. No. 113. P. 186–197.
- Wang H., Leinwand L. A., Anseth K. S. Cardiac Valve Cells and their Microenvironment – Insights from In Vitro Studies // *Nature Reviews Cardiology*. 2014. No. 11. P. 715–727. DOI 10.1038/nrcardio.2014.162.
- Capoulade R., Mahmut A., Tastet L. et al. Impact of Plasma Lp-PLA2 Activity on the Progression of Aortic Stenosis: the PROGRESSA study // *JACC Cardiovascular Imaging*. 2014. No. 8. P. 26–33.
- Rutkovskiy A., Malashicheva A., Sullivan G. et al. Valve Interstitial Cells: the Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve

REFERENCES

- Hull M. C., Morris C. G., Pepine C. J., Mendenhall N. Valvular Dysfunction and Carotid, Subclavian, and Coronary Artery Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma Treated with Radiation Therapy // *JAMA* 2003. No. 290. P. 2831–2837.
- Kon N. D., Westaby S., Amaraseena N., Pillai R., Cordell A. R. Comparison of Implantation Techniques Using Freestyle Stentless Porcine Aortic Valve // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995. No. 59. P. 857.
- lung B., Baron G., Butchart E. G. et al. A Prospective Survey of Patients with Valvular Heart Disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease // *European Heart Journal*. 2003. No. 24. P. 1231–1243.
- Yutzey K. E., Demer L. L., Body S. C. et al. Calcific Aortic Valve Disease: a Consensus Summary from the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2014. No. 34. 2387–2393.
- Hutcheson J. D., Aikawa E., Merryman W. D. Potential Drug Targets for Calcific Aortic Valve Disease // *Nature Reviews Cardiology*. 2014. No. 11. P. 218–231.
- Gould S. T., Srigunapalan S., Simmons C. A., Anseth K. S. Hemodynamic and Cellular Response Feedback in Calcific Aortic Valve Disease // *Circulation Research*. 2013. No. 113. P. 186–197.
- Wang H., Leinwand L. A., Anseth K. S. Cardiac Valve Cells and their Microenvironment – Insights from In Vitro Studies // *Nature Reviews Cardiology*. 2014. No. 11. P. 715–727. DOI 10.1038/nrcardio.2014.162.
- Capoulade R., Mahmut A., Tastet L. et al. Impact of Plasma Lp-PLA2 Activity on the Progression of Aortic Stenosis: the PROGRESSA study // *JACC Cardiovascular Imaging*. 2014. No. 8. P. 26–33.
- Rutkovskiy A., Malashicheva A., Sullivan G. et al. Valve Interstitial Cells: the Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve

- Calcification // *Journal of the American Heart Association*. 2017. No. 6. DOI 10.1161/JAHA.117.006339.
10. Cote N., Pibarot P., Clavel M. A. Incidence, Risk Factors, Clinical Impact, and Management of Bioprosthesis Structural Valve Degeneration // *Current Opinion in Cardiology*. 2017. No. 32. P. 123–129. DOI 10.1097/HCO.0000000000000372.
 11. Yip C. Y., Simmons C. A. The Aortic Valve Microenvironment and its Role in Calcific Aortic Valve Disease // *Cardiovascular Pathology*. 2011. No. 20. P. 177–182.
 12. Mathieu P., Boulanger M. C., Bouchareb R. Molecular Biology of Calcific Aortic Valve Disease: Towards New Pharmacological Therapies // *Expert Review Cardiovascular Therapy*. 2014. No. 12. P. 851–862.
 13. Gould S. T., Sriganapalan S., Simmons C. A. et al. Hemodynamic and Cellular Response Feedback in Calcific Aortic Valve Disease // *Circulation Research*. 2013. No. 113. P. 186–197. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.112.300154.
 14. Dweck M. R., Boon N. A., Newby D. E. Calcific Aortic Stenosis a Disease of the Valve and the Myocardium // *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. No. 60. P. 1854–1863. DOI 10.1016/j.jacc.2012.02.093.
 15. Michelena H. I., Prakash S. K., Corte A. D. et al. Bicuspid Aortic Valve: Identifying Knowledge Gaps and Rising to the Challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon) // *Circulation*. 2014. No. 129. P. 2691–2704. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007851.
 16. Coffey S., Cox B., Williams M. J. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 63 (25). P. 2852–2861. DOI 10.1016/j.jacc.2014.04.018.
 17. Witt W., Jannasch A., Burkhard D. et al. Sphingosine-1-Phosphate Induces Contraction of Valvular Interstitial Cells from Porcine Aortic Valves // *Cardiovascular Research*. 2012. No. 93. P. 490–497. DOI 10.1093/cvr/cvs002.
 18. Chen J. H., Chen W. L., Sider K. L. et al. β -Catenin Mediates Mechanically Regulated, Transforming Growth Factor- β 1-Induced Myofibroblast Differentiation of Aortic Valve Interstitial Cells. Arteriosclerosis // *Thrombosis and Vascular Biology*. 2011. No. 31. P. 590–597. DOI 10.1161/ATVBAHA.110.220061.
 19. Wang H., Tibbitt M. W., Langer S. J. et al. Hydrogels Preserve Native Phenotypes of Valvular Fibroblasts through an Elasticity-Regulated PI3K/AKT Pathway // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. No. 110 (48). P. 19336–19341. DOI 10.1073/pnas.1306369110.
 20. Liu J., Khalil R. A. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017. P. 355–420. DOI 10.1016/bs.pmbts.2017.04.003.
 21. Aikawa E., Aikawa M., Libby P. et al. Arterial and Aortic Valve Calcification Abolished by Elastolytic Cathepsin S Deficiency in Chronic Renal Disease // *Circulation*. No. 119 (13). P. 1785–1794. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827972.
 22. Perrotta I., Russo E., Camastra C. et al. New Evidence for a Critical Role of Elastin in Calcification of Native Heart Valves: Immunohistochemical and Ultrastructural Study with Literature Review // *Histopathology*. No. 59 (3). P. 504–513. DOI 10.1111/j.1365-2559.2011.03977.x.
 23. Misfeld M., Sievers H. H. Heart Valve Macro- and Microstructure // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. No. 362 (1484). P. 1421–1436. DOI 10.1098/rstb.2007.2125.
 24. Perrotta I., Moraca F. M., Sciangula A. et al. HIF-1 α and VEGF: Immunohistochemical Profile and Possible Function in Human Aortic Valve Stenosis // *Ultrastructural Pathology*. No. 39 (3). P. 198–206. DOI 10.3109/01913123.2014.991884.
 25. Syvaranta S., Helske S., Laine M., et al. Vascular Endothelial Growth Factor-Secreting Mast Cells and Myofibroblasts: a Novel Self-Perpetuating Angiogenic Pathway in Aortic Valve Stenosis // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. No. 30 (6). P. 1220–1227. DOI 10.1161/ATVBAHA.109.198267.
 26. Cote N., Mahmut A., Bosse Y. et al. Inflammation is Associated with the Remodeling of Calcific Aortic Valve Disease // *Inflammation*. No. 36 (3). P. 573–581. DOI 10.1007/s10753-012-9579-6.
 27. Dweck M. R., Boon N. A., Newby D. E. Calcific Aortic Stenosis a Disease of the Valve and the Myocardium // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 60 (19). P. 1854–1863. DOI 10.1016/j.jacc.2012.02.093.

28. Liu X., Xu Z. Osteogenesis in Calcified Aortic Valve Disease: from Histopathological Observation Towards Molecular Understanding // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. No. 122 (2). P. 156–161. DOI 10.1016/j.pbiomolbio.2016.02.002.
29. Parisi V., Leosco D., Ferro G. et al. The Lipid Theory in the Pathogenesis of Calcific Aortic Stenosis // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*. No. 25 (6). P. 519–525. DOI 10.1016/j.numecd.2015.02.001.
30. Capoulade R., Chan K. L., Yeang C. et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Valve Stenosis // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 66 (11). P. 1236–1246. DOI 10.1016/j.jacc.2015.07.020.
31. Mahabadi A. A., Kahlert P., Kahlert H. A. et al. Comparison of Lipoprotein(a)-Levels in Patients \geq 70 Years of Age with Versus Without Aortic Valve Stenosis (2018) // *The American Journal of Cardiology*. 2018. No. 122 (4). P. 645–649. DOI 10.1016/j.amjcard.2018.04.046.
32. Helske S., Otto C. M. Lipid Lowering in Aortic Stenosis: Still Some Light at the End of the Tunnel? // *Circulation*. No. 119 (20). P. 2653–2655. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864421.
33. Osman L., Yacoub M. H., Latif N. et al. Role of Human Valve Interstitial Cells in Valve Calcification and Their Response to Atorvastatin // *Circulation*. 2006. No. 114. Sup. 1. P. 547–552. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001115.
34. Teo K. K., Corsi D. J., Tam J. W. et al. Lipid Lowering on Progression of Mild to Moderate Aortic Stenosis: Meta-Analysis of the Randomized Placebo-Controlled Clinical Trials on 2344 Patients // *Canadian Journal of Cardiology*. No. 27 (6). P. 800–808. DOI 10.1016/j.cjca.2011.03.012.
35. Yeang C., Hung M. Y., Byun Y. S. et al. Effect of Therapeutic Interventions on Oxidized Phospholipids on Apolipoprotein B100 and Lipoprotein(a) // *Journal of Clinical Lipidology*. No. 10 (3). 594–603. DOI 10.1016/j.jacl.2016.01.005.
36. Steiner I., Stejskal V., Zacek P. Mast Cells in Calcific Aortic Stenosis // *Pathology – Research and Practice*. No. 214 (1). P. 163–168. DOI 10.1016/j.prp.2017.07.016.
37. Muller W. A. Mechanisms of Transendothelial Migration of Leukocytes // *Circulation Research*. No. 105 (3). P. 223–230. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.109.200717.
38. Olsson M., Thyberg J., Nilsson J. Presence of Oxidized Low Density Lipoprotein in Nonrheumatic Stenotic Aortic Valves // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. No. 19 (5). P. 1218–1222.
39. Michaud M., Balardy L., Moulis G. et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases // *Journal of the American Medical Directors Association*. No. 14 (12). P. 877–882. DOI 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
40. Lin C. P., Huang P. H., Lai C. F. et al. Simvastatin Attenuates Oxidative Stress, NF- κ B Activation, and Artery Calcification in LDLR $^{-/-}$ Mice Fed with High Fat Diet Via Down-Regulation of Tumor Necrosis Factor- α and TNF Receptor 1 // *Public Library of Science ONE*. No. 10 (12). e0143686. DOI 10.1371/journal.pone.0143686.
41. Al-Aly Z., Shao J. S., Lai C. F. et al. Aortic MSx2-Wnt Calcification Cascade is Regulated by TNF-Alpha-Dependent Signals in Diabetic LDLR $^{-/-}$ Mice // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. No. 27 (12). P. 2589–2596. DOI 10.1161/ATVBAHA.107.153668.
42. Kastellanos S. S., Toumpoulis I. K., Aggeli C. et al. Time Course of C-Reactive Protein, Tumour Necrosis Factor-Alpha and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Following the Surgical Treatment of Patients With Aortic Valve Stenosis // *Hellenic Journal Cardiology*. No. 48 (1). P. 5–14.
43. Nadlonek N., Lee J. H., Reece T. B. et al. Interleukin-1 Beta Induces an Inflammatory Phenotype in Human Aortic Valve Interstitial Cells Through Nuclear Factor Kappa Beta // *The Annals Thoracic Surgery*. No. 96 (1). P. 155–162. DOI 10.1016/j.athoracsur.2013.04.013.
44. Isoda K., Matsuki T., Kondo H. et al. Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist Induces Aortic Valve Disease in BALB/c Mice. *Arteriosclerosis // Thrombosis and Vascular Biology*. No. 30 (4). P. 708–715. DOI 10.1161/ATVBAHA.109.201749.
45. Wang W. G., He Y. F., Chen Y. L. et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Levels and Aortic Valve Calcification: A Prospective, Cross Sectional Study // *J Int Med Res*. No. 44 (4). P. 865–874. DOI 10.1177/0300060516648030.
46. Winer A., Adams S., Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes // *Molecular Cancer Therapeutics*. No. 17 (6). P. 1147–1155. DOI 10.1158/1535-7163.MCT-17-0646
28. Liu X., Xu Z. Osteogenesis in Calcified Aortic Valve Disease: from Histopathological Observation Towards Molecular Understanding // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. No. 122 (2). P. 156–161. DOI 10.1016/j.pbiomolbio.2016.02.002.
29. Parisi V., Leosco D., Ferro G. et al. The Lipid Theory in the Pathogenesis of Calcific Aortic Stenosis // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*. No. 25 (6). P. 519–525. DOI 10.1016/j.numecd.2015.02.001.
30. Capoulade R., Chan K. L., Yeang C. et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Valve Stenosis // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 66 (11). P. 1236–1246. DOI 10.1016/j.jacc.2015.07.020.
31. Mahabadi A. A., Kahlert P., Kahlert H. A. et al. Comparison of Lipoprotein(a)-Levels in Patients \geq 70 Years of Age with Versus Without Aortic Valve Stenosis (2018) // *The American Journal of Cardiology*. 2018. No. 122 (4). P. 645–649. DOI 10.1016/j.amjcard.2018.04.046.
32. Helske S., Otto C. M. Lipid Lowering in Aortic Stenosis: Still Some Light at the End of the Tunnel? // *Circulation*. No. 119 (20). P. 2653–2655. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864421.
33. Osman L., Yacoub M. H., Latif N. et al. Role of Human Valve Interstitial Cells in Valve Calcification and Their Response to Atorvastatin // *Circulation*. 2006. No. 114. Sup. 1. P. 547–552. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001115.
34. Teo K. K., Corsi D. J., Tam J. W. et al. Lipid Lowering on Progression of Mild to Moderate Aortic Stenosis: Meta-Analysis of the Randomized Placebo-Controlled Clinical Trials on 2344 Patients // *Canadian Journal of Cardiology*. No. 27 (6). P. 800–808. DOI 10.1016/j.cjca.2011.03.012.
35. Yeang C., Hung M. Y., Byun Y. S. et al. Effect of Therapeutic Interventions on Oxidized Phospholipids on Apolipoprotein B100 and Lipoprotein(a) // *Journal of Clinical Lipidology*. No. 10 (3). 594–603. DOI 10.1016/j.jacl.2016.01.005.
36. Steiner I., Stejskal V., Zacek P. Mast Cells in Calcific Aortic Stenosis // *Pathology – Research and Practice*. No. 214 (1). P. 163–168. DOI 10.1016/j.prp.2017.07.016.
37. Muller W. A. Mechanisms of Transendothelial Migration of Leukocytes // *Circulation Research*. No. 105 (3). P. 223–230. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.109.200717.
38. Olsson M., Thyberg J., Nilsson J. Presence of Oxidized Low Density Lipoprotein in Nonrheumatic Stenotic Aortic Valves // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. No. 19 (5). P. 1218–1222.
39. Michaud M., Balardy L., Moulis G. et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases // *Journal of the American Medical Directors Association*. No. 14 (12). P. 877–882. DOI 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
40. Lin C. P., Huang P. H., Lai C. F. et al. Simvastatin Attenuates Oxidative Stress, NF- κ B Activation, and Artery Calcification in LDLR $^{-/-}$ Mice Fed with High Fat Diet Via Down-Regulation of Tumor Necrosis Factor- α and TNF Receptor 1 // *Public Library of Science ONE*. No. 10 (12). e0143686. DOI 10.1371/journal.pone.0143686.
41. Al-Aly Z., Shao J. S., Lai C. F. et al. Aortic MSx2-Wnt Calcification Cascade is Regulated by TNF-Alpha-Dependent Signals in Diabetic LDLR $^{-/-}$ Mice // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. No. 27 (12). P. 2589–2596. DOI 10.1161/ATVBAHA.107.153668.
42. Kastellanos S. S., Toumpoulis I. K., Aggeli C. et al. Time Course of C-Reactive Protein, Tumour Necrosis Factor-Alpha and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Following the Surgical Treatment of Patients With Aortic Valve Stenosis // *Hellenic Journal Cardiology*. No. 48 (1). P. 5–14.
43. Nadlonek N., Lee J. H., Reece T. B. et al. Interleukin-1 Beta Induces an Inflammatory Phenotype in Human Aortic Valve Interstitial Cells Through Nuclear Factor Kappa Beta // *The Annals Thoracic Surgery*. No. 96 (1). P. 155–162. DOI 10.1016/j.athoracsur.2013.04.013.
44. Isoda K., Matsuki T., Kondo H. et al. Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist Induces Aortic Valve Disease in BALB/c Mice. *Arteriosclerosis // Thrombosis and Vascular Biology*. No. 30 (4). P. 708–715. DOI 10.1161/ATVBAHA.109.201749.
45. Wang W. G., He Y. F., Chen Y. L. et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Levels and Aortic Valve Calcification: A Prospective, Cross Sectional Study // *J Int Med Res*. No. 44 (4). P. 865–874. DOI 10.1177/0300060516648030.
46. Winer A., Adams S., Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes // *Molecular Cancer Therapeutics*. No. 17 (6). P. 1147–1155. DOI 10.1158/1535-7163.MCT-17-0646

47. Dorman G., Cseh S., Hajdu I. et al. Matrix Metalloproteinase Inhibitors: a Critical Appraisal of Design Principles and Proposed Therapeutic Utility // *Drugs*. No. 70 (8). P. 949–964. DOI 10.2165/11318390-000000000-00000.
48. Peltonen T., Ohukainen P., Ruskoaho H. et al. Targeting Vasoactive Peptides for Managing Calcific Aortic Valve Disease // *Annals of Internal Medicine*. No. 49 (1). P. 63–74. DOI 10.1080/07853890.2016.1231933.
49. Karnik S. S., Unal H., Kemp J. R. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli // *Pharmacological Reviews*. No. 67. P. 754–819. DOI 10.1124/pr.114.010454.
50. Helske S., Lindstedt K. A., Laine M. et al. Induction of Local Angiotensin II Producing Systems in Stenotic Aortic Valves // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 44 (9). P. 1859–1866. DOI 10.1016/j.jacc.2004.07.054.
51. Bull S., Loudon M., Francis J. M. et al. A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Trial of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Aortic Stenosis (RIAS trial) // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. No. 16 (8). P. 834–841. DOI 10.1093/ehjci/jev043.
52. Nadir M. A., Wei L., Elder D. H. et al. Impact of Renin-Angiotensin System Blockade Therapy on Outcome in Aortic Stenosis // *J Journal of the American College of Cardiology*. No. 58 (6). P. 570–576. DOI 10.1016/j.jacc.2011.01.063.
53. Helske-Suihko S., Laine M., Lommi J. et al. Is Blockade of the Renin-Angiotensin System Able to Reverse the Structural and Functional Remodeling of the Left Ventricle in Severe Aortic Stenosis? // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. No. 65 (3). P. 233–240. DOI 10.1097/FJC.0000000000000182.
47. Dorman G., Cseh S., Hajdu I. et al. Matrix Metalloproteinase Inhibitors: a Critical Appraisal of Design Principles and Proposed Therapeutic Utility // *Drugs*. No. 70 (8). P. 949–964. DOI 10.2165/11318390-000000000-00000.
48. Peltonen T., Ohukainen P., Ruskoaho H. et al. Targeting Vasoactive Peptides for Managing Calcific Aortic Valve Disease // *Annals of Internal Medicine*. No. 49 (1). P. 63–74. DOI 10.1080/07853890.2016.1231933.
49. Karnik S. S., Unal H., Kemp J. R. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli // *Pharmacological Reviews*. No. 67. P. 754–819. DOI 10.1124/pr.114.010454.
50. Helske S., Lindstedt K. A., Laine M. et al. Induction of Local Angiotensin II Producing Systems in Stenotic Aortic Valves // *Journal of the American College of Cardiology*. No. 44 (9). P. 1859–1866. DOI 10.1016/j.jacc.2004.07.054.
51. Bull S., Loudon M., Francis J. M. et al. A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Trial of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Aortic Stenosis (RIAS trial) // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. No. 16 (8). P. 834–841. DOI 10.1093/ehjci/jev043.
52. Nadir M. A., Wei L., Elder D. H. et al. Impact of Renin-Angiotensin System Blockade Therapy on Outcome in Aortic Stenosis // *J Journal of the American College of Cardiology*. No. 58 (6). P. 570–576. DOI 10.1016/j.jacc.2011.01.063.
53. Helske-Suihko S., Laine M., Lommi J. et al. Is Blockade of the Renin-Angiotensin System Able to Reverse the Structural and Functional Remodeling of the Left Ventricle in Severe Aortic Stenosis? // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. No. 65 (3). P. 233–240. DOI 10.1097/FJC.0000000000000182.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чугунов Владимир Владимирович – аспирант кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач – сердечно-сосудистый хирург, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-6777-0814.

E-mail: ruapostol@gmail.com

Молчанов Андрей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач – сердечно-сосудистый хирург, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-9419-1167.

E-mail: amolchanov432@gmail.com

Наумова Людмила Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0003-1145-3710.

E-mail: naumovala@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Chugunov – Postgraduate, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; Cardio-vascular Surgeon, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-6777-0814.

E-mail: ruapostol@gmail.com

Andrey N. Molchanov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; Cardio-vascular Surgeon, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-9419-1167.

E-mail: amolchanov432@gmail.com

Lyudmila A. Naumova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0003-1145-3710.

E-mail: naumovala@yandex.ru

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ЖИТЕЛЕЙ РЕГИОНА, ПРИРАВНЕННОГО К КРАЙНЕМУ СЕВЕРУ

А. Ю. Биек^{1,2}, А. Р. Саитов^{1,2}, А. Р. Бессонова¹,
И. Ю. Добрынина¹, Р. А. Сулейменова², О. Л. Арямкина¹

¹Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

²Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

Цель – проанализировать частоту и структуру коморбидных заболеваний во взаимосвязи с дислипидемией. **Материал и методы.** Проанализированы 1 934 случая метаболического синдрома, диагностированного в 2017–2018 гг. у стационарных больных с сахарным диабетом 2-го типа, протекающим с коморбидно взаимосвязанными хроническими заболеваниями. Все пациенты получали специализированную медицинскую помощь в эндокринологическом и гастроэнтерологическом отделениях многопрофильной больницы третьего уровня города Сургута. Изучены основные клинико-эпидемиологические параметры, частота и структура коморбидности, спектр маркеров атерогенной дислипидемии и гиперхолестеринемии, риски сердечно-сосудистых событий и их значение в диагностике метаболического синдрома в регионе. Клинические диагнозы всех нозологий устанавливали на основе действующих актуальных клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи с использованием необходимого комплекса инструментальной и лабораторной диагностики. **Результаты.** Выявлены клинико-эпидемиологические параметры метаболических нарушений, влияющих на формирование, частоту и структуру коморбидной патологии, изучена их прогностическая значимость. Определены гендерно-возрастные параметры и структура заболеваний метаболического синдрома.

Ключевые слова: коморбидные заболевания, метаболический синдром, атерогенная дислипидемия.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.04 Внутренние болезни.

Автор для переписки: Арямкина Ольга Леонидовна, e-mail: AOL56@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

В клинике внутренних болезней наиболее часто выявляемой патологией сегодня является коморбидная, создающая сложности ведения пациентов этой категории, поскольку действующее законодательство определяет порядок оказания медицинской помощи по ведущей патологии, не учитывая всего комплекса имеющихся хронических заболеваний [1–7]. В клинической практике часто возникает необходимость дифференцировать для конкретного больного множественную патологию либо как коморбидную, в частности синтропию (совокупность симптомов с общим патогенезом), либо как системное проявление основного заболевания (например, перекрестный overlap-синдром), либо как терапевтическую ятрогению. Проблема коморбидности (полиморбидности, мультиморбидности) – взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента заболеваний – расширяет представление клиницистов о взаимозависимости факторов риска развития заболеваний, их течения и исходах, патогенезе и возможностях фармакологической коррекции, в первую очередь, с учетом взаимодействия лекарственных препаратов и развития патологий как побочных эффектов от них [1–3]. Клинические рекомендации по коморбидной патологии разрабатываются с учетом необходимости адекватной оценки состояния больного, прогнозирования течения и исходов его заболеваний [1, 8], дифференциально-диагностической и терапевтической сложности [2, 6, 8–11].

К классическим проявлениям коморбидности относится метаболический синдром, а сценарий метаболических расстройств лег в основу сердечно-сосудистого континуума [3–4, 12–15]. В генезе метаболических расстройств лежат гиперхолестеринемия, дислипидемия, гипертриглицеридемия, являющиеся патогенетической основой развития атеросклероза, формирующегося на фоне ожирения и инсулинорезистентности [6, 8, 10, 15–18]. Комплекс патологий метаболического синдрома расширен на сегодняшний день до 7 нозологий: гиперурикемия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), неалкогольная болезнь печени, отнесенная некоторыми авторами к атеросклерозу печени, и липоматоз поджелудочной железы [5, 8, 11, 13–16, 19]. Каждая из перечисленных нозологий имеет свои факторы риска развития, сценарий формирования, течение и исход заболеваний, однако современные результаты исследований метаболического синдрома расширили представление о нем не только как о кардиоваскулярном, но и как о кардиоренальном, кардиоэндокринном и кардиогепатологическом континуумах [4, 20]. В этой связи чрезвычайно важно и актуально изучение коморбидности составляющих метаболического синдрома.

Каждая территория имеет свои климато-экологические характеристики. К особенностям региона, приравненного к Крайнему Северу, относятся колеба-

ния температур, геомагнитных полей и атмосферного давления [21]. Такие климатические условия, а также особенности питания и малоподвижный образ жизни современного человека, типичный и для проживающих на 60-й параллели и выше, объясняют интерес клиницистов и исследователей к проблеме коморбидности. Объявленный с 2018 года переход на медицину четырех «П» (профилактическую, персонализированную, предиктивную и парсипетивную) определил приоритеты клинических и научных исследований [22]. Настоящее исследование проведено для оценки взаимосвязи между метаболическими нарушениями, состоянием сердечно-сосудистой системы и печени и возможными региональными особенностями распространения среди населения атерогенной дислипидемии и коморбидности при метаболических расстройствах, оказывающих влияние на качество и продолжительность жизни [9, 23]. Изучение всех аспектов взаимосвязей при обозначенных патологиях позволит выявить основные факторы с целью первичной и вторичной профилактики для коррекции неблагоприятных исходов заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых.

Цель – проанализировать частоту и структуру коморбидных заболеваний во взаимосвязи с дислипидемией у жителей региона, приравненного к Крайнему Северу.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы 1 934 случая метаболического синдрома (МС), диагностированного в 2017–2018 гг. у стационарных больных, получивших специализированную медицинскую помощь в отделениях многопрофильной больницы третьего уровня города Сургута. На основании данных, представленных в официальных статистических источниках за 2010–2017 гг. [24–25], про-

анализированы средневзвешенные клинико-эпидемиологические параметры нозологий, составляющих МС в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре: нозологическая структура, включающая 5 основных заболеваний МС; типы нарушений липидного обмена согласно общепринятой классификации ВОЗ [6]; гендерно-возрастные параметры; индексы коморбидности М. Чарлсона (ИКЧ) по шкале специфичности с учетом возраста заболеваний у лиц пожилого возраста CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) [9–11, 26–30]; параметры по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) с учетом пола и возраста больных, указания на факт курения, оценки риска смерти от сердечно-сосудистых событий и заболеваний в течение ближайших 10 лет для лиц 40 лет и старше; показатели систолического артериального давления и холестерина сыворотки крови. ИКЧ считается прогностически неблагоприятным при значении более 2,5 баллов, ранжирование по шкале SCORE менее 1 балла соответствует низкому риску, от 1 до 5 баллов – среднему, от 5 до 10 баллов – высокому, более 10 баллов – очень высокому риску сердечно-сосудистых событий в течение 10-летнего периода.

Диагнозы ожирения, СД 2-го типа, ИБС, артериальной гипертензии (АГ) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) устанавливали по клиническим, инструментальным и лабораторным критериям согласно маршрутизации пациентов, актуальным клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи [6, 11, 26–30].

Дизайн исследования – сплошная выборка диагноза «метаболический синдром». Критерии включения: верифицированные случаи СД 2-го типа и ожирения, протекающие коморбидно в рамках МС. Критерии исключения: больные с СД 1-го типа, случаи ожирения без сочетания с СД 2-го типа.

COMORBIDITY IN METABOLIC SYNDROME IN RESIDENTS OF REGION EQUATED TO THE FAR NORTH

A. Yu. Biek^{1,2}, A. R. Saitov^{1,2}, A. R. Bessonova¹,
I. Yu. Dobrynina¹, R. A. Suleimenova², O. L. Aryamkina¹

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

The study aims to analyze the frequency and structure of comorbid diseases in relation to dyslipidemia.

Material and methods. We analyzed 1,934 cases of metabolic syndrome diagnosed in 2017–2018 in inpatients with type 2 diabetes mellitus affected by comorbid interconnected chronic diseases. All patients received specialized medical care in the endocrinological and gastroenterological departments of the general third-level hospital in the city of Surgut. The main clinical and epidemiological parameters, the frequency and structure of comorbidity, the range of markers for atherogenic dyslipidemia and hypercholesterolemia, the risks of cardiovascular events, and their importance in the diagnosis of metabolic syndrome in the region are studied. Clinical diagnoses of all nosologies are established based on current clinical guidelines and standards of medical care using all the necessary instrumental and laboratory diagnostics. **Results.** Clinical and epidemiological parameters of metabolic disorders that affect the formation, frequency, and structure of comorbid pathology, their predictive value are revealed. The gender and age parameters and structure of the diseases that make up the metabolic syndrome are determined.

Keywords: comorbid diseases, metabolic syndrome, atherogenic dyslipidemia.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;
14.01.04 Internal Diseases.

Corresponding Author: Olga L. Aryamkina, e-mail: AOL56@yandex.ru

Во всех случаях соблюдены требования биомедицинской статистики при одобрении комитета по этике БУ ВО «Сургутский государственный университет» и локального этического комитета при медицинской организации. Полученные данные обработаны при помощи пакета Statistica 10,0.

Проведены вариационная статистика, частотный анализ, рассчитан 95 %-й доверительный интервал (ДИ), различия 95 %-й и 99 %-й достоверной значимости расценивались при значениях $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно.

Работа проводится в рамках НИОКТР кафедры внутренних болезней СурГУ «Предикторы генеза развития, течения и исходов хронических и коморбидно протекающих заболеваний» № АААА-А19-119062490051-6.

Согласие на публикацию материалов статьи от организаций получено.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный клинико-эпидемиологический сравнительный анализ неинфекционной патологии за 8-летний период (2010–2017 гг.) свидетельствует о более высоких параметрах заболеваемости СД 2-го типа и ожирения в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, где проживают более 1 млн 670 тыс. человек, в сравнении с заболеваемостью в России, Уральском Федеральном округе (УрФО) и в административном центре Тюменской области – городе Тюмени (рис. 1, 2). Эти заболевания являются основными причинами коморбидности с патологией сердца, сосудов, печени.

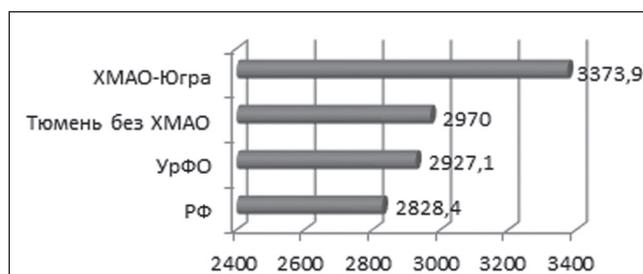


Рис. 1. Заболеваемость СД 2-го типа в регионе

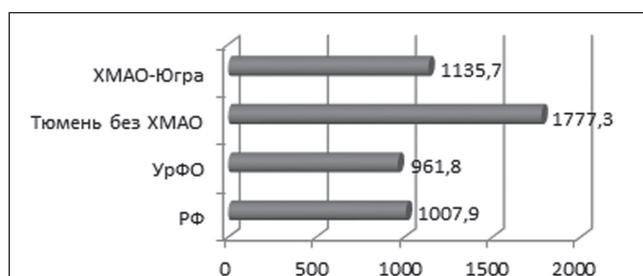


Рис. 2. Заболеваемость ожирением в регионе

Более высокая, чем в России и в УрФО, заболеваемость у жителей Югры СД 2-го типа и ожирением создает предпосылки к широкому распространению заболеваний, обусловленных метаболическими расстройствами. Развитие метаболических нарушений может быть обусловлено влиянием на организм человека климатических особенностей северных территорий (холода, резких колебаний температур, геомагнитных полей и атмосферного давления), малоподвижным образом жизни, а также проблемами питания и качеством пищевых продуктов [21].

По гендерно-возрастным параметрам 1 934 коморбидных больных установлено преобладание женского пола над мужским в 2,25 раза (1 339 женщин против 595 мужчин) в возрасте от 18 лет до 91 года – $60,8 \pm 0,22$ (95 % ДИ 60,3–61,2) лет. Возраст больных по номенклатуре ВОЗ распределился преимущественно в группах 45–59 и 60–74 лет (лица среднего и пожилого возраста), что при коморбидности с кардиоваскулярной патологией создает предпосылки к высокому и очень высокому риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 10-летнем периоде (рис. 3).

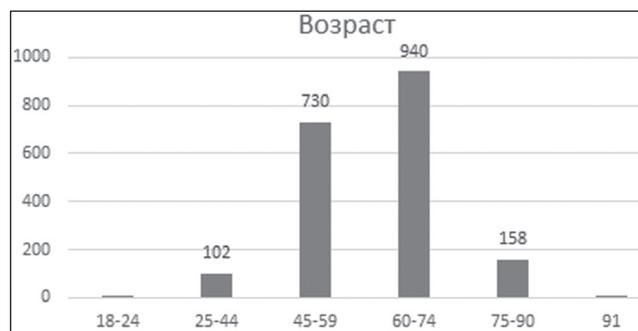


Рис. 3. Распределение больных СД 2-го типа по возрасту

При этом 105 из 1 934 (5,43 %) обследованных (каждый восемнадцатый-девятнадцатый) – лица молодого возраста. Сочетание у них СД 2-го типа и ожирения требует прежде всего первичной профилактики сердечно-сосудистой патологии и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

У всех обследованных СД 2-го типа сочетался с иными (от 1 до 9) нозологическими заболеваниями, в среднем $4,48 \pm 0,03$ (95 % ДИ 4,43–4,55), наиболее значимыми из которых были ожирение (92,5 %) и болезни сердечно-сосудистой системы в сочетании с артериальной гипертензией (94,1 %), ИБС и атеросклерозом иных локализаций (35,6 %). Кроме того, в 42,1 % случаев диагностированы НАЖБП, хроническая болезнь почек (ХБП) и анемия, которые встретились в каждом втором-третьем (40,1 %) и каждом шестом-седьмом (15,7 %) случаях соответственно. Линия тренда демонстрирует значимость коморбидной патологии и ее осложнений при ХБП и анемии (рис. 4).

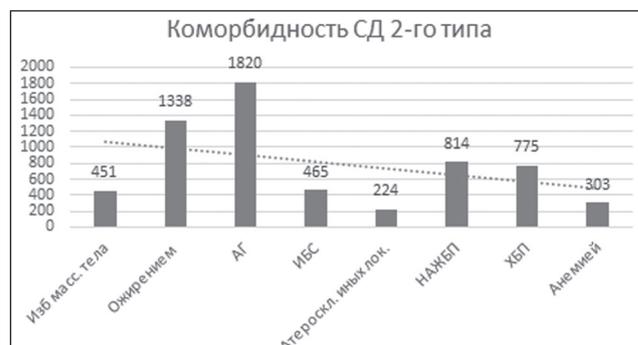


Рис. 4. Сочетаемость СД 2-го типа с патологиями метаболического синдрома

Основная проблема персонализированной терапии при СД 2-го типа – профилактика развития и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь заболеваний сердца и сосудов. В связи с высокой коморбидностью при СД и преобладанием больных старших возрастных групп были рассчитаны индексы

ИКЧ и CIRS-G, варьирующиеся от 1 до 8 и от 3 до 19 баллов – $3,48 \pm 0,03$ (95 % ДИ 3,43–3,54) и $9,96 \pm 0,06$ (95 % ДИ 9,85–10,08) соответственно. Прогностически неблагоприятными считаются ИКЧ более 2,5 баллов и CIRS-G более 12 баллов, что грозит развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, требует дополнительной фармакотерапии, но и ограничивает возможности эффективно лечения пациентов в связи с полипрагмазией.

У обследованных больных в структуре коморбидности преобладали болезни сердечно-сосудистой системы (АГ, ИБС) и атеросклероз иных локализаций, составившие в сумме 2 509 случаев (рис. 4), в среднем 1,3 заболевания на одного больного независимо от возраста. В 1 330 (68,8 %) случаях был рассчитан риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE, параметры которого варьировались от 0,01 до 19,3 баллов, в среднем $2,78 \pm 0,07$ (95 % ДИ 2,66–3,06), что соответствует умеренному кардиоваскулярному риску. По шкале SCORE риска развития сердечно-сосудистых событий в полярных группах каждый сорок четвертый больной имеет показатель, соответствующий очень высокому риску событий в 10-летнем периоде ($n = 30$, 2,26 %), а каждый пятый больной входит в группу низкого кардио-васкулярного риска ($n = 250$, 18,8 %). Остальные больные при коморбидном течении заболевания имеют умеренный и высокий риски развития неблагоприятных исходов в виде сосудистых осложнений. Считается, что при СД расчет данного показателя в связи с высокой частотой его сочетания с АГ и ИБС нецелесообразен (все больные имеют высокий или очень высокий риск), однако наши данные показывают, что существует возможность индивидуальной вторичной медикаментозной и немедикаментозной профилактики неблагоприятного течения коморбидности. Считаем, что параметры показателя SCORE необходимо учитывать при ведении больных СД 2-го типа коморбидного течения.

В этой связи были оценены параметры липидограмм у 1 472 (76,1 %) больных. Уровень холестерина был повышенным в 862 (58,6 %) случаях, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – в 915 (62,2 %), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) – в 292 (19,8 %), триглицеридов – в 1 219 (82,8 %) случаях; уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) был пониженным в 825 (56 %) случаях. Необходимо учесть, что по поводу высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска больные постоянно принимают статины в общетерапевтических дозировках, что может оказывать влияние на показатели липидограммы. Анализ ситуации по типам установил преобладание в регионе дислипидемии типов I и IIb (рис. 5).

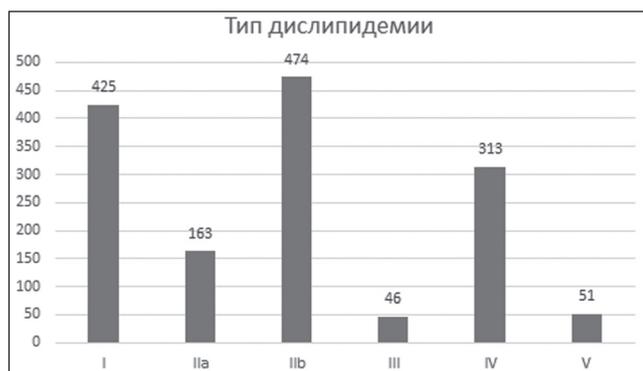


Рис. 5. Распределение типов дислипидемий при коморбидном течении СД 2-го типа

У пациентов с коморбидной патологией преобладают дислипидемии типов I (28,9%), IIb (32,2%) и IV (21,3%) и с 99 %-й вероятностью значимости – типов I и IIb. Проведенный частотный анализ не выявил различий встречаемости дислипидемий типов I, IIb и IV со значениями до 13,3; 25,6 и 124,8 соответственно, тогда как они с 99 %-й вероятностью преобладали при сопоставлении результатов над другими типами ($p = 0,0000$) до 254,4 при $\chi^2 2 \times 2$ с поправкой Йетса. При типе I диагностируются значительная гипертриглицеридемия и умеренная гиперхолестеринемия, при типе IIb преобладают гиперхолестеринемия, гиперлипидемия с повышением липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

При типе I нарушения липидного обмена ассоциируются с гиперхиломикронемией как следствие недостаточности липопротеидов, что обуславливает нарушение транспорта липопротеидов от кишечника в печень и относится к неатерогенной дислипидемии. Данный тип ассоциирован с СД 2-го типа и ожирением.

Фенотипы дислипидемии типов IIb и IV относятся к высокому и умеренному типам атерогенности соответственно. При типе IIb нарушения липидного обмена повышены холестерин, триглицериды, ЛПНП и ЛПОНП, а при типе IV – триглицериды и ЛПОНП. В данной ситуации были установлены вторичные нарушения липидного обмена.

При типе IIb нарушения липидного обмена ассоциируются со всеми компонентами МС, включая сердечно-сосудистую, сосудисто-ренальную, сосудисто-эндокринную и сосудисто-гепатологическую патологии [1, 3–4, 7, 13, 16–17, 20, 18]. При типе IV нарушения липидного обмена ассоциируются с СД 2-го типа и поздними стадиями ХБП.

Такое распределение типов дислипидемий подтверждает прямую связь метаболического синдрома с коморбидностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидная патология в рамках метаболического синдрома представлена сахарным диабетом 2-го типа и протекает в 100 % случаев в сочетании с ожирением и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, у каждого второго больного – с неалкогольной жировой болезнью печени, что позволяет классифицировать данные сочетания не только как кардиоваскулярный, но и как кардиоэндокринный и кардио-гепатологический континуумы. В 2/3 случаев при коморбидном течении регистрируется атерогенная дислипидемия, преимущественно типов I (28,9 %) и IIb (32,2 %), реже типа IV (21,3 %). Требуется изучение аспектов генеза данных атерогенных дислипидемий и их принадлежности к генетически-детерминированным, приобретенным, ассоциированным с иной патологией, в первую очередь с патологией щитовидной железы. Это необходимо для своевременной и адекватной коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики прогрессирования уже имеющегося атеросклероза, а оценка с использованием калькуляторов риска развития неблагоприятных событий в 10-летнем периоде – кардиоваскулярных осложнений – необходима для их отсрочивания и предотвращения.

Сочетание СД 2 типа и ожирения с АГ и ИБС объясняет высокий процент их сочетания также с ХБП как осложнением кардиоваскулярной патологии и с анемией. Анемия требует в данной ситуации изучения

возможных вариантов ее патогенеза: железодефицитная анемия как следствие потерь эритроцитов с мочой; анемия при поражении почек как органов-мишеней верхних отделов пищеварительного тракта при коморбидной гастродуоденальной патологии либо НПВП-ассоциированной гастродуоденопатии; В12-фолиеводефицитная анемия у лиц старших возрастных групп; анемия хронического воспаления или их сочетание. Изучение данной проблемы необходимо для персонализации ведения пациентов, оценки прогноза и качества их жизни, а также первичной и вторичной профилактики.

Коморбидность при метаболическом синдроме – сочетание СД 2-го типа, ожирения с сердечно-сосудистой патологией и с НАЖБП – требует изучения всех аспектов формирования неалкогольного стеатогепатита, его прогрессирования и сроков течения до стадий цирроза и первичной гепатокарциномы. Это необходимо для расширения диагностических возможностей при НАЖБП и профилактики ее осложнений, в первую очередь печеночно-клеточной недостаточности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барбараш О. Л. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 1. С. 5–66.
2. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16, № 6. С. 5–56.
3. Хасанов А. Х., Давлетшин Р. А., Асфандияров Ф. З., Колчина Э. М., Мехдиев Д. И., Амирова А. М. Клинико-инструментальные показатели коморбидной сосудистой отягощенности у больных мультифокальным атеросклерозом // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 1. С. 44–45.
4. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Российский кардиологический журнал. 2014. № 8 (112). С. 7–37.
5. Фатеева А. А., Мартиросян Н. С., Петунина Н. А. Клинико-функциональные особенности патологии щитовидной железы при сочетании с метаболическим синдромом // Мед. совет. 2018. № 4. С. 100–104.
6. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: националн. клинич. рекомендации. 2017. С. 7–13.
7. Асфандиярова Н. С., Дашкевич О. В., Заикина Е. В., Сучкова Е. И., Хотеевкова Н. В. и др. Гендерная и возрастная структура множественных хронических заболеваний пациентов Рязанской области // Клиницист. 2017. Т. 11, № 3–4. С. 65–72.
8. Недогода С. В., Верткин А. Л., Наумов А. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С. Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача. Часть I: определение, диагностика // Амбулаторный прием. 2016. Т. 2, № 1 (4). С. 21–32.
9. Солошенкова О. О., Чукаева И. И., Орлова Н. В. Дислипидемии в клинической практике. Ч. 1 // Лечеб. дело. 2009. № 3. С. 12–17.
10. Сарсенбаева Г. И., Турсынбекова А. Е. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов // CardioСоматика. 2019. № 1. С. 20–21.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й вып., дополн. М., 2019. С. 15–18.
12. Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружиллов М. А., Веселовская Н. Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска // Российский кардиологический журнал, 2018. № 5. С. 7–10.
13. Гранди С. М., Стоун Н. Дж., Бейли А. Л., Бим К., Биртчер К. К. и др. Рекомендации по контролю уровня холестерина в крови: десять ключевых моментов по сокращению риска развития атеросклероза сердечно-сосудистой системы с помощью контроля уровня холестерина // Атеросклероз. 2019. Т. 15, № 2. С. 5–7.
14. Урясьев О. М., Горбунова Д. Ю., Щербаква О. Н., Пыко А. А. Метаболический синдром – нерешенная проблема медицины и современного общества // Вестник Смолен. гос. мед. акад. 2017. № 1. С. 160–162.
15. Донцов А. В., Васильева Л. В. Инсулинорезистентность при метаболическом синдроме как показатель сердечно-сосудистого риска // Клинич. медицина. 2016. № 3. С. 190–192.

REFERENCES

1. Oganov R. G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Barbarash O. L. et al. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2019. Vol. 18, No. 1. P. 5–66. (In Russian).
2. Oganov R. G., Denisov I. N., Simanenkova V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V. et al. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Klinicheskie rekomendacii // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2017. Vol. 16, No. 6. P. 5–56. (In Russian).
3. Khasanov A. K., Davletshin R. A., Asfandiyarov F. Z., Kolchina E. M., Mekhdiev D. I., Amirova A. M. Clinical and Instrumental Indicators of Vascular Comorbidity in Patients with Multifocal Atherosclerosis // Vestnik SurGU. Medicina. 2019. No. 1. P. 44–50. (In Russian).
4. Moiseev V. S., Mukhin N. A., Smirnov A. V., Kobalava J. D., Bobkova I. N. et al. Cardiovascular Risk and Chronic Kidney Disease: Cardio-Nephroprotection Strategies // Russian Journal of Cardiology. 2014. No. 8 (112). P. 7–37. (In Russian).
5. Fateeva A. A., Martirosyan N. S., Petunina N. A. Kliniko-funkcionalnye osobennosti patologii shchitovidnoy zhelezy pri sochetanii s metabolicheskim sindromom // Med. sovet. 2018. No. 4. P. 100–104. (In Russian).
6. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i associirovannyh s nim zabolevaniy: National Clinical Guidelines. 2017. P. 7–13. (In Russian).
7. Asfandiyarova N. S., Dashkevich O. V., Zaikina E. V., Suchkova E. I., Hotteenkova N. V. et al. Gendernaya i vozrastnaya struktura mnozhestvennyh hronicheskikh zabolevaniy pacientov Ryazanskoj oblasti // Klinicist. 2017. Vol. 11, No. 3–4. P. 65–72. (In Russian).
8. Nedogoda S. V., Vyortkin A. L., Naumov A. V., Barykina I. N., Salasyuk A. S. Ozhirenie i komorbidnaya patologiya v praktike poliklinicheskogo vracha. Part I: opredelenie, diagnostika // Ambulatornyj priem. 2016. Vol. 2, No. 1 (4). P. 21–32. (In Russian).
9. Soloshenkova O. O., Chukaeva I. I., Orlova N. V. Dislipidemii v klinicheskoy praktike. Part. 1 // Lecheb. delo. 2009. No. 3. P. 12–17. (In Russian).
10. Sarsenbaeva G. I., Tursynbekova A. E. Sovremennye podhody k ocenke komorbidnosti u pacientov // CardioSomatika. 2019. No. 1. P. 20–21. (In Russian).
11. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bolnym saharnym diabetom / Eds. I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu. Majorova. 9, Moscow, 2019. P. 15–18. (In Russian).
12. Chumakova G. A., Kuznecova T. Yu., Druzhilov M. A., Veselovskaya N. G. Visceralnoe ozhirenie kak globalnyj faktor serdechno-sosudistogo riska // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal, 2018. No. 5. P. 7–10. (In Russian).
13. Grundy S. M., Stone N. J., Bailey A. L., Beam C., Birtcher K. K. et al. Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Top 10 Take-Home Messages to Reduce Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Through Cholesterol Management // Ateroskleroz. 2019. Vol. 15, No. 2. P. 5–7. (In Russian).
14. Uryasev O. M., Gorbunova D. Yu., Shcherbakova O. N., Pyko A. A. Metabolicheskij sindrom – nereshennaya problema mediciny i sovremennogo obshchestva // Vestnik Smolen. gos. med. akad. 2017. No. 1. P. 160–162. (In Russian).
15. Doncov A. V., Vasileva L. V. Insulinorezistentnost pri metabolicheskom sindrome kak pokazatel serdechno-sosudistogo riska // Klinich. medicina. 2016. No. 3. P. 190–192. (In Russian).

16. Мустафина С. В., Симонова Г. И., Облаухова В. И., Кунцевич А. К., Рагино Ю. И., Щербакова Л. В., Рымар О. Д. Ассоциация метаболических факторов риска терапевтических заболеваний с разным уровнем потребления простых углеводов // Атеросклероз, 2019. Т. 15, № 1. С. 41–48.
17. Ахмедов В. А., Гаус О. В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении // Терапевтический архив. 2017. № 1. С. 128–131.
18. Маевская М. В., Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В., Луньков В. Д., Люси́на Е. Д., Зозуля В. Н., Лешенко В. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты // Терапевт. архив. 2019. Т. 91, № 2. С. 8–117.
19. Пиманов С. И. Стеатоз поджелудочной железы – «белое пятно» панкреатологии // Мед. совет. 2014. № 11. С. 22–26.
20. Полозова Э. И., Сорокина Н. Н., Гладиллин Г. П. Кардиоренальный континуум при метаболическом синдроме // Соврем. проблемы науки и образования. 2019. № 2. С. 1–7.
21. Карпин В. А., Гудков А. Б., Усынн А. Ф., Столяров В. В. Анализ влияния гелиогеомагнитных аномалий на жителей северной урбанизированной территории // Экология человека. 2018. № 11. С. 10–14.
22. Zamglavy Minzdrava zayavil o perexode meditsiny na princip chetyreh «P» // РБК: сайт. URL: <https://www.rbc.ru/rbcfreeews/> (дата обращения: 03.05.2020).
23. Катапано А. Л., Грэм И., Де Бекер Г., Викланд О., Чапман Дж. М. и др. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий. 2016 // Российский кардиологический журнал, 2017. № 5. С. 7–77.
24. Статистический сборник. 2018 год. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/> (дата обращения: 03.05.2020).
25. Статистический сборник. 2017 год. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/> (дата обращения: 03.05.2020).
26. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2018. № 12. С. 143–228.
27. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 // Российский кардиологический журнал. 2018. № 5. С. 103–158.
28. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015 // Российский кардиологический журнал. 2016. № 3 (131). С. 16–23.
29. Рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // Крымский терапевтический журнал, 2014. № 2 (23). С. 17–41.
30. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. № 2. С. 25–33.
16. Mustafina S. V., Simonova G. I., Oblauhova V. I., Kuncevic A. K., Ragino Yu. I., Shcherbakova L. V., Rymar O. D. Associaciya metabolicheskikh faktorov riska terapevticheskikh zaboolevanij s raznym urovнем potrebleniya prostyh ugljevodov // Ateroskleroz, 2019. Vol. 15, No. 1. P. 41–48. (In Russian).
17. Ahmedov V. A., Gaus O. V. Porazhenie organov gepatobiliarnoj sistemy i podzheludochnoj zhelezy pri ozhireнии // Terapevticheskij arhiv, 2017. No. 1. P. 128–131. (In Russian).
18. Maevskaya M. V., Ivashkin V. T., Ivashkin K. V., Lunkov V. D., Lyusina E. D., Zozulya V. N., Leshenko V. I. Nealkogolnaya zhirovaya bolezнь pecheni kak prichina i sledstvie kardiometabolicheskikh oslozhenij. Osobennosti farmakoterapii. Mesto ursodezoksiholevoj kisloty // Terapevt. arhiv. 2019. Vol. 91, No. 2. P. 8–117. (In Russian).
19. Pimanov S. I. Steatoz podzheludochnoj zhelezy – “beloe pyatno” pankreatologii // Med. sovet. 2014. No. 11. P. 22–26. (In Russian).
20. Polozova E. I., Sorokina N. N., Gladilin G. P. Kardiorenalnyj kontinuum pri metabolicheskom sindrome // Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya. 2019. No. 2. P. 1–7. (In Russian).
21. Karpin V. A., Gudkov A. B., Usynin A. F., Stolyarov V. V. Analiz vliyaniya geliogeomagnitnyh anomalij na zhitelej severnoj urbanizirovannoj territorii // Ekologiya cheloveka. 2018. No. 11. P. 10–14. (In Russian).
22. Zamglavy Minzdrava zayavil o perekhode meditsiny na princip chetyreh “P” URL: <https://www.rbc.ru/rbcfreeews/> (accessed: 03.05.2020). (In Russian).
23. Catapano A. L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman J. M. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // Russian Journal of Cardiology, 2017. No. 5. P. 7–77. (In Russian).
24. Statisticheskij sbornik. 2018. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/> (accessed: 03.05.2020). (In Russian).
25. Statisticheskij sbornik. 2017. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/> (accessed: 03.05.2020). (In Russian).
26. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Russian Journal of Cardiology. 2018. No. 12. P. 143–228. (In Russian).
27. The Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation of The European Society of Cardiology (Esc) 2017 Esc Guidelines for Themangement of Acute myocardial Infarction in Patients Presenting with St-Segment Elevation // Russian Journal of Cardiology. 2018. No. 5. P. 109–113. (In Russian).
28. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation // Russian Journal of Cardiology. 2016. No. 3 (131). P. 9–23. (In Russian).
29. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu stabilnoj ishemieskoj bolezni serdca. ESC 2013 // Krymskij terapevticheskij zhurnal, 2014. No. 2 (23). P. 17–41. (In Russian).
30. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu nealkogolnoj zhirovoy bolezni pecheni Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossijskoj gastroenterologicheskoy asociacii // Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016. No. 2. P. 25–33. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Биек Альфред Юлаевич – аспирант кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: mrmrsbiek@mail.ru

Сайтов Азиз Русланович – аспирант кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: noghay_05@bk.ru

Бессонова Альфия Рамильевна – студент, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: bessonovaalfia@yandex.ru

Добрынина Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: dobryninaiy@surgutokb.ru

Сулейменова Роза Амангельдиновна – заведующая эндокринологическим отделением, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: Doktor-roza@mail.ru

Арямкина Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: AOL56@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Alfred Yu. Biek – Postgraduate, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: mrmrsbiek@mail.ru

Aziz R. Saitov – Postgraduate, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: noghay_05@bk.ru

Alfiya R. Bessonova – Student, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: bessonovaalfia@yandex.ru

Irina Yu. Dobrynina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: dobryninaiy@surgutokb.ru

Roza A. Suleimenova – Head, Endocrinology Department, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: Doktor-roza@mail.ru

Olga L. Aryamkina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: AOL56@yandex.ru

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИЙ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ МАСТЭКТОМИЮ

В. Т. Долгих¹, В. Е. Карасев^{2,3}, А. В. Ершов^{1,4,5}

¹ Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

² Клинический онкологический диспансер, Омск, Россия

³ Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

⁵ Московский городской педагогический университет, Москва, Россия

Цель – оценить функциональное состояние плечевого сустава, а также эффективность разработанной программы в отдаленном периоде реабилитации женщин, перенесших мастэктомию. **Материал и методы.** В I группу включены 35 пациенток, у которых кроме стандартных методов реабилитации использовали миофасциальный релиз, местное применение лонгидазы в рубцово-измененной ткани, системы движений Мейтленда и Кальтенборна. II группа включала 32 пациентки, у которых применяли стандартные методы реабилитации: лечебную физкультуру, магнитотерапию, лимфодренажный массаж и водолечение. У всех пациенток до и после лечения исследовали антропометрические показатели. Для оценки эффективности проводимого лечения также использовали шкалы ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Assessment Form) и UCLA (University of California-Los Angeles (UCLA) Shoulder Scale). **Результаты.** На основании данных антропометрии, а также оценки функции плечевого сустава установлено, что модифицированная программа реабилитации, включающая применение методов Мейтленда и Кальтенборна, миофасциальный релиз, а также местное использование лонгидазы в рубцово-измененной ткани, способствует повышению эффективности физической реабилитации, что связано с улучшением микроциркуляции, восстановлением нарушенной болевой чувствительности и силы мышц верхней конечности, размягчением фиброзной ткани, повышением подвижности в плечевом суставе, а также со снижением интенсивности боли. Физическая реабилитация после мастэктомии является необходимым и эффективным этапом лечения.

Ключевые слова: физическая реабилитация, мастэктомия.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Карасев Владимир Евгеньевич, e-mail: kobra919@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Неотъемлемой частью лечения пациенток с раком молочной железы является использование хирургических методов. Среди последствий радикального лечения больных раком молочной железы необходимо отметить постмастэктомический синдром [1–2], который проявляется отеком мягких тканей на стороне операции, ограничением активных и пассивных движений конечности в плечевом суставе, снижением мышечной силы, нарушением чувствительности, вегетативно-трофическими расстройствами верхней конечности, выраженным болевым синдромом, нарушением психофизиологического статуса и пр. [3–5].

Выраженные послеоперационные изменения способствуют нарушению функций плечевого нервного сплетения. После перенесенного радикального лечения женщины считаются практически здоровыми, однако функциональные нарушения верхней конечности существенно снижают качество их жизни [6–7]. Негативным последствием перенесенной мастэктомии является синдром замороженного плеча, также называемый адгезивным капсулитом, характеризующийся

дегенерацией тканей, утолщением суставной капсулы и уменьшением полости суставной щели [5]. В настоящее время особое внимание уделяется качеству жизни пациенток с постмастэктомическим синдромом и методам коррекции данного нарушения, поэтому разработка и внедрение инновационных методик реабилитации этой категории женщин являются крайне востребованными [6, 8].

Цель – оценить функциональное состояние плечевого сустава, а также эффективность разработанной программы в отдаленном периоде реабилитации женщин, перенесших мастэктомию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено рандомизированное клиническое исследование больных, поступивших в Омский областной клинический онкологический диспансер, с распределением на группы с учетом проводимого лечения. В исследование включены 67 женщин с постмастэктомическим синдромом. В I группу включены 35 пациенток (средний возраст $49,6 \pm 2,9$ лет), у которых

помимо стандартных методов реабилитации использовали миофасциальный релиз, местное применение лонгидазы в рубцово-измененной ткани (согласно инструкции), системы движений Мейтленда (метод, основанный на ритмичных движениях в суставе) и Кальтенборна (раздельная техника мобилизации суставов, нервных окончаний и мягких тканей). II группа включала 32 пациентки (средний возраст $48,1 \pm 3,6$ лет), у которых применяли стандартные методы реабилитации: лечебную физкультуру, магнитотерапию, лимфодренажный массаж, водные процедуры. Всем пациенткам до и после лечения исследовали антропометрические показатели (окружность руки в разных точках). Эффективность проводимого лечения оценивали с помощью шкал ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Assessment Form) и UCLA (University of California-Los Angeles (UCLA) Shoulder Scale). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0, а также актуального пакета прикладных программ Excel для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Методы мобилизации суставов, в том числе колебательный метод Мейтленда и метод устойчивого растяжения Кальтенборна, широко используются в клинической практике для лечения адгезивного капсулита. Основной целью применения этих методов при синдроме замороженного плеча после мастэктомии является увеличение объема движения плеча путем растяжения капсулы плечевого сустава. Кроме

того, данные методы также эффективны в отношении уменьшения болевого синдрома [9]. Миофасциальный релиз, эффективность использования которого отмечается в ряде исследований, способствует устранению гипертонуса мышц и снижению болевых ощущений [6, 11, 12]. Ключевой точкой приложения этой методики является устранение проблем, связанных с чрезмерным напряжением мышечного аппарата [10]. Необходимым компонентом реабилитации пациенток являлось местное применение ферментных препаратов, в частности лонгидазы, как системного средства профилактики рубцов. Данный препарат сочетает ферментные свойства гиалуронидазы и иммуномодуляторные свойства полиоксидония [11].

В ходе исследования проведена оценка динамики антропометрических показателей пациенток в группах. Стоит отметить отсутствие статистически значимых различий исходных данных между женщинами обеих групп. В ходе оценки параметров после различных программ реабилитации в исследуемых группах отмечалась положительная динамика. При этом более выраженные изменения отмечены в I группе, в которой использовалась модифицированная программа реабилитации. В частности, у женщин I группы наблюдалась более выраженная положительная динамика, проявлявшаяся в уменьшении окружности плеча, предплечья и кисти. Уменьшение окружности плеча через 7–10 дней отмечалось у женщин I группы в среднем на $1,6 \pm 0,21$ см, а у пациенток II группы – на $0,8 \pm 0,15$ см (табл. 1).

FUNCTIONAL RECOVERY OF SHOULDER JOINT IN WOMEN AFTER MASTECTOMY IN LONG-TERM REHABILITATION

V. T. Dolgikh¹, V. E. Karasev^{2,3}, A. V. Ershov^{1,4,5}

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

² Clinical Oncologic Dispensary, Omsk, Russia

³ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵ Moscow City University, Moscow, Russia

The study aims to evaluate the functional status of the shoulder joint and assess the treatment effectiveness in the long-term rehabilitation of women that underwent a mastectomy. **Material and methods.** The group I included 35 patients who had myofascial release, local administration of Longidaza in scar tissue, and the Maitland and Kaltenborn concepts of manual therapy in addition to standard rehabilitation methods. The group II included 32 patients who followed standard rehabilitation methods such as physical therapy, magnetic therapy, manual lymphatic drainage, and hydrotherapy. Anthropometric measures were assessed before and after treatment in all patients. To assess the effectiveness of the treatment the American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Assessment Form and the University of California-Los Angeles (UCLA) Shoulder Scale were also used. **Results.** Based on anthropometric results and evaluation of the shoulder joint functional status, it was found that the use of modified treatment, including the use of the Maitland and Kaltenborn concepts, myofascial release, as well as local administration of Longidaza contributes to the effectiveness of physical rehabilitation. The effectiveness is associated with improved microcirculation, recovery of impaired pain sensitivity, muscle strengthening of the upper limb, softening of the fibrous tissue, a decrease in the pain intensity, and enhancement of shoulder flexibility. Physical rehabilitation of patients after a mastectomy is a necessary and effective stage of treatment.

Keywords: physical rehabilitation, mastectomy.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Vladimir E. Karasev, e-mail: kobra919@yandex.ru

Длина окружности верхней конечности (см) до и после реабилитации ($M \pm m$) ($n = 67$)

| Группа | До реабили- тации | После реоби- литации | До реабили- тации | После реоби- литации | До реабили- тации | После реоби- литации |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|
| | На 5 см выше локтевого сустава | | На уровне средней трети предплечья | | На уровне середины кисти через основание <i>m. thenar</i> | |
| I группа ($n = 35$) | $36,8 \pm 1,0$ | $34,0 \pm 0,98^{*1}$ | $30,2 \pm 0,79$ | $29,0 \pm 0,62^{*1}$ | $21,4 \pm 0,52$ | $20,5 \pm 0,35^{*1}$ |
| II группа ($n = 32$) | $37,2 \pm 1,12$ | $36,0 \pm 0,82^1$ | $30,3 \pm 0,81$ | $29,7 \pm 0,56$ | $21,4 \pm 0,44$ | $20,9 \pm 0,38^1$ |

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении исследуемых групп; ¹ – $p < 0,05$ при сравнении с данными до реабилитации.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности всех методов реабилитации в отношении отека мягких тканей верхней конечности, хотя более выраженные изменения отмечены в группе пациентов, у которых использовали модифицированную программу реабилитации. В ходе исследования проводилась оценка эффективности предложенных вариантов реабилитации по шкалам UCLA и ASES. Статистически значимые различия исходных данных при сравнении показателей по обеим шкалам отсутствовали.

При оценке функционального состояния плечевого сустава по представленным шкалам после проведе-

ния различных программ реабилитации отмечалась положительная динамика в обеих группах, что свидетельствует об их эффективности. При этом более выраженные изменения были отмечены в группе пациентов, у которых использовалась модифицированная программа реабилитации. В частности, оценка результата реабилитации по шкале UCLA выявила в группе пациентов с использованием модифицированной программы реабилитации повышение показателя на 16,8 %, а в группе пациентов со стандартной схемой – лишь на 7,0 % (табл. 2).

Таблица 2

Оценка в баллах по шкале UCLA до и после реабилитации ($M \pm m$)

| Исследуемые группы | До реабилитации | После реабилитации |
|------------------------|-----------------|----------------------|
| Группа I ($n = 35$) | $29,8 \pm 1,13$ | $34,8 \pm 1,29^{*1}$ |
| Группа II ($n = 32$) | $30,1 \pm 1,22$ | $32,2 \pm 1,31^1$ |

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении исследуемых групп; ¹ – $p < 0,05$ при сравнении с данными до реабилитации.

Результаты реабилитации по шкале ASES, полученные в исследуемых группах после использования разных программ, оказались схожими: в ходе оценки функции плечевого сустава до реабилитации показатели не различались, а после реабилитации было выявлено статистически значимое повышение этого показателя в обеих группах, что свидетельствует об эффективности программ реабилитации в отношении функции плече-

вого сустава. При этом в группе пациенток с использованием модифицированной программы реабилитации отмечалось повышение показателя на 18,6 %, а в группе пациенток со стандартной программой – лишь на 8,9 %. При сравнении полученных данных более высокий показатель функционирования плечевого сустава отмечался в группе пациенток, у которых использовалась модифицированная программа реабилитации (табл. 3).

Таблица 3

Оценка в баллах по шкале ASES до и после реабилитации ($M \pm m$)

| Исследуемая группа | До реабилитации | После реабилитации |
|------------------------|-----------------|----------------------|
| I группа ($n = 35$) | $67,9 \pm 3,26$ | $80,5 \pm 5,58^{*1}$ |
| II группа ($n = 32$) | $68,8 \pm 3,53$ | $74,9 \pm 4,49^1$ |

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении исследуемых групп; ¹ – $p < 0,05$ при сравнении с данными до реабилитации.

Таким образом, модифицированная программа реабилитации пациенток после мастэктомии оказалась более эффективной по сравнению со стандартной. Положительный эффект модифицированной

программы достигнут благодаря комплексному воздействию: методы Мейтленда и Кальтенборна способствовали повышению подвижности в плечевом суставе, снижению болевого синдрома, снижению отека

верхней конечности; миофасциальный релиз устранил мышечный гипертонус, снижал выраженность болевого синдрома, благоприятно влиял на регенеративные процессы; использование лонгидазы благоприятно сказывалось на регенерации послеоперационного рубца [13–14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших исследований позволяют констатировать, что физическая реабилитация пациенток после мастэктомии является необходимым и эффек-

тивным этапом лечения. Использование модифицированной программы реабилитации, включающей применение методов Мейтленда и Кальтенборна, миофасциальный релиз, а также местное использование лонгидазы в рубцово-измененной ткани, способствует повышению эффективности физической реабилитации. Полагаем, что это обусловлено улучшением микроциркуляции, нормализацией болевой чувствительности, восстановлением силы мышц верхней конечности, размягчением фиброзной ткани, повышением подвижности в плечевом суставе.

ЛИТЕРАТУРА

- Alkan A., Guc Z. G., Senler F. C. et al. Breast Cancer Survivors Suffer From Persistent Postmastectomy Pain Syndrome and Posttraumatic Stress Disorder (ORTHUS Study): A Study of the Palliative Care Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG) // Support Care Cancer. 2016. Vol. 24, No. 9. P. 3747–3755. DOI 10.1007/s00520-016-3202-6.
- Maione L., Vinci V., Caviglioli F. Autologous Fat Graft in Postmastectomy Pain Syndrome Following Breast Conservative Surgery and Radiotherapy // Aesthetic Plast Surg. 2014. Vol. 38, No. 3. P. 528–532. DOI 10.1007/s00266-014-0311-9.
- Шихкеримов Р. К., Савин А. А., Вельшер Л. З., Стаханов М. Л., Ступин И. Д., Савин Л. А., Стражев С. В. Патология плечевого сосудисто-нервного пучка в клинических проявлениях постмастэктомического синдрома // Вестн. Национал. медико-хирург. центра им. Н. И. Пирогова. 2011. Т. 6, № 4. С. 86–90.
- Larsson I. M., Ahm Sørensen J., Bille C. The Post-mastectomy Pain Syndrome – A Systematic Review of the Treatment Modalities // Breast J. 2017. Vol. 23, No. 3. P. 338–343. DOI 10.1111/tbj.12739.
- Do Moon G., Lim J. Y., Kim D. Y., Kim T. H. Comparison of Maitland and Kaltenborn Mobilization Techniques for Improving Shoulder Pain and Range of Motion in Frozen Shoulders // J Phys Ther Sci. 2015. Vol. 27, No. 5. P. 1391–1395. DOI 10.1589/jpts.27.1391.
- Miguel-Jimeno J. M., Cordero Forner I., Zabalza-Azparren M., Matute-Tobias B. Postmastectomy Pain Syndrome in Our Region: Characteristics, Treatment, and Experience with Gabapentin // Rev Neurol. 2016. Vol. 62, No. 6. P. 258–266.
- Wisotzky E., Hanrahan N., Lione T. P., Maltser S. Deconstructing Postmastectomy Syndrome: Implications for Psychiatric Management // Phys Med Rehabil Clin N Am. 2017. Vol. 28, No. 1. P. 153–169. DOI 10.1016/j.pmr.2016.09.003.
- Caviglioli F., Klinger F., Lisa A. et al. The Post-Mastectomy Pain Syndrome – A Systematic Review of the Treatment Modalities // Breast J. 2018. Vol. 24, No. 3. P. 451–452. DOI 10.1111/tbj.12923.
- Agarwal S., Raza S., Moiz J. A. et al. Effects of Two Different Mobilization Techniques on Pain, Range of Motion and Functional Disability in Patients with Adhesive Capsulitis: a Comparative Study // J Phys Ther Sci. 2016. Vol. 28, No. 12. P. 3342–3349. DOI 10.1589/jpts.28.3342.
- Туровина Е. Ф., Агафонова М. А., Аверин С. О., Шишина Е. В., Асылгужин А. И. Методы физической реабилитации при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника: современные технологии // Мед. наука и образование Урала. 2018. Т. 19, № 2. С. 182–185.
- Ковалева Л. Н. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016. Т. 1–4. С. 188–198.
- Jay S. A Comparative Study between Muscle Energy Techniques and Myofascial Release Therapy on the Myofascial Trigger Points in Upper Fiber of Trapezius // Indian J Physiother Occup Ther. 2012. Vol. 3, No. 6. P. 144–148.
- Одинец Т. Е., Брискин Ю. А. Коррекция функционального состояния вегетативной нервной системы у женщин с постмастэктомическим синдромом на стационарном этапе реабилитации // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физич. культуры. 2016. Т. 93, № 3. С. 34–37. DOI 10.17116/kurort2016334-37.

REFERENCES

- Alkan A., Guc Z. G., Senler F. C. et al. Breast Cancer Survivors Suffer From Persistent Postmastectomy Pain Syndrome and Posttraumatic Stress Disorder (ORTHUS Study): A Study of the Palliative Care Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG) // Support Care Cancer. 2016. Vol. 24, No. 9. P. 3747–3755. DOI 10.1007/s00520-016-3202-6.
- Maione L., Vinci V., Caviglioli F. Autologous Fat Graft in Postmastectomy Pain Syndrome Following Breast Conservative Surgery and Radiotherapy // Aesthetic Plast Surg. 2014. Vol. 38, No. 3. P. 528–532. DOI 10.1007/s00266-014-0311-9.
- Shikhkerimov R. K., Savin A. A., Welsher L. Z., Stakhanov M. L., Stulin I. D., Savin L. A., Strazhev S. V. Pathology of the Brachial Neurovascular Bundle in Clinical Manifestations of Postmastectomy Syndrome // Bulletin of the National Medical Surgical Center. N. And. Pirogov. 2011. Vol. 6, No. 4. P. 86–90. (In Russian).
- Larsson I. M., Ahm Sørensen J., Bille C. The Post-mastectomy Pain Syndrome – A Systematic Review of the Treatment Modalities // Breast J. 2017. Vol. 23, No. 3. P. 338–343. DOI 10.1111/tbj.12739.
- Do Moon G., Lim J. Y., Kim D. Y., Kim T. H. Comparison of Maitland and Kaltenborn Mobilization Techniques for Improving Shoulder Pain and Range of Motion in Frozen Shoulders // J Phys Ther Sci. 2015. Vol. 27, No. 5. P. 1391–1395. DOI 10.1589/jpts.27.1391.
- Miguel-Jimeno J. M., Cordero Forner I., Zabalza-Azparren M., Matute-Tobias B. Postmastectomy Pain Syndrome in Our Region: Characteristics, Treatment, and Experience with Gabapentin // Rev Neurol. 2016. Vol. 62, No. 6. P. 258–266.
- Wisotzky E., Hanrahan N., Lione T. P., Maltser S. Deconstructing Postmastectomy Syndrome: Implications for Psychiatric Management // Phys Med Rehabil Clin N Am. 2017. Vol. 28, No. 1. P. 153–169. DOI 10.1016/j.pmr.2016.09.003.
- Caviglioli F., Klinger F., Lisa A. et al. The Post-Mastectomy Pain Syndrome – A Systematic Review of the Treatment Modalities // Breast J. 2018. Vol. 24, No. 3. P. 451–452. DOI 10.1111/tbj.12923.
- Agarwal S., Raza S., Moiz J. A. et al. Effects of Two Different Mobilization Techniques on Pain, Range of Motion and Functional Disability in Patients with Adhesive Capsulitis: a Comparative Study // J Phys Ther Sci. 2016. Vol. 28, No. 12. P. 3342–3349. DOI 10.1589/jpts.28.3342.
- Turbinia E. F., Agafonov M. A., Averin S. O., Shishina E. V. Methods of Physical Rehabilitation in Degenerative Diseases of the Spine: Advanced Technology // Medical Science and Education in the Urals. 2018. Vol. 19, No. 2. P. 182–185. (In Russian).
- Kovaleva L. N. Modern Differentiated Approach to Complex Treatment and Prevention of Skin Scars of Different Etiology // Dermatovenerology. Cosmetology. Sexual Pathology. 2016. Vol. 1, No. 4. P. 188–198. (In Russian).
- Jay S. A Comparative Study between Muscle Energy Techniques and Myofascial Release Therapy on the Myofascial Trigger Points in Upper Fiber of Trapezius // Indian J Physiother Occup Ther. 2012. Vol. 3, No. 6. P. 144–148.
- Odinets T. E., Briskin Y. A. Correction of the Functional State of the Autonomic Nervous System in the Women Presenting with the Postmastectomy Syndrome at the Stationary Stage of the Rehabilitative Treatment // Vopr Kurortologii Fizioterapii Lecheb Fizich Kultury. 2016. Vol. 93, No. 3. P. 34–37. DOI 10.17116/kurort2016334-37. (In Russian).

14. Waltho D., Rockwell G. Post-breast Surgery Pain Syndrome: Establishing a Consensus for the Definition of Post-Mastectomy Pain Syndrome to Provide a Standardized Clinical and Research Approach: a Review of the Literature and Discussion // Can J Surg. 2016. Vol. 59, No. 5. P. 342–350. DOI 10.1503/cjs.000716.
14. Waltho D., Rockwell G. Post-breast Surgery Pain Syndrome: Establishing a Consensus for the Definition of Post-Mastectomy Pain Syndrome to Provide a Standardized Clinical and Research Approach: a Review of the Literature and Discussion // Can J Surg. 2016. Vol. 59, No. 5. P. 342–350. DOI 10.1503/cjs.000716.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгих Владимир Терентьевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0001-9034-4912.

E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Карасев Владимир Евгеньевич – кандидат медицинских наук, врач-онколог, Клинический онкологический диспансер; ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0002-6134-8719.

E-mail: kobra919@yandex.ru

Ершов Антон Валерьевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии; профессор кафедры патофизиологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет); профессор кафедры адаптологии и спортивной подготовки, Московский городской педагогический университет, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0001-5758-8552.

E-mail: salavatprof@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir T. Dolgikh – Doctor of Sciences (Medicine), Chief Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0001-9034-4912.

E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Vladimir E. Karasev – Candidate of Sciences (Medicine), Oncologist, Clinical Oncologic Dispensary; Assistant Professor, Department of Oncology and Radiotherapy, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-6134-8719.

E-mail: kobra919@yandex.ru

Anton V. Ershov – Doctor of Sciences (Medicine), Leading Researcher, Laboratory for Experimental Research, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; Professor of the Department of Pathophysiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); Professor of the Sports Adaptation and Training Department, Moscow City University, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0001-5758-8552.

E-mail: salavatprof@mail.ru

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ГАЙЕ – ВЕРНИКЕ У БЕРЕМЕННОЙ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Л. П. Смертина^{1,2}, А. Э. Каспарова^{1,3}

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

³ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

Цель – представить анализ клинического случая энцефалопатии Гайе – Вернике, возникшей вследствие неукротимой рвоты у беременной, описать сложности диагностики и лечения. **Материал и методы.** Представлен клинический случай энцефалопатии Гайе – Вернике: результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований в остром периоде и в исходе заболевания, проанализированы диагностические и терапевтические сложности ведения пациентки с заболеванием на фоне беременности. **Результаты.** Симптомы энцефалопатии Гайе – Вернике у беременной с неукротимой рвотой сочетались с проявлениями тяжелой полинейропатии, которая первоначально была расценена как синдром Гийена – Барре. После коррекции электролитных нарушений и терапии внутривенным иммуноглобулином отмечено улучшение двигательных функций в конечностях, в то время как явления энцефалопатии сохранялись. Тщательный анализ анамнеза заболевания, клинических данных и лабораторно-инструментальных исследований позволил диагностировать энцефалопатию Гайе – Вернике. Патогенетическая терапия привела к улучшению, но потребовалась длительная реабилитация пациентки.

Ключевые слова: рвота беременных, энцефалопатия Гайе – Вернике, дефицит тиамина.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.04 Внутренние болезни;

14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Смертина Любовь Порфирьевна, e-mail: Smertina@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Энцефалопатия Гайе – Вернике (ЭВ) – нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением среднего мозга и гипоталамуса, вызванное дефицитом тиамина и преимущественно развивающееся у лиц с тяжелыми формами злоупотребления алкоголем. Однако возможна и неалкогольная этиология вследствие выраженной рвоты при беременности, длительной внутривенной инфузии глюкозы, алиментарного фактора, синдрома мальабсорбции, нарушения обмена тиамина в организме, гемодиализа, злокачественных новообразований, ВИЧ.

В соответствии с классическими описаниями энцефалопатия Вернике проявляется тетрадой следующих основных симптомов: офтальмоплегия, нистагм, атаксия, помрачение сознания [1]. Встречаемость заболевания у пациентов с хроническим алкоголизмом достигает 12,5 %, в то время как при неалкогольной патологии распространенность составляет 0,04–0,13 %, смертность – более 20 % [2]. Патогенетической основой ЭВ являются дефицит тиамина и/или угнетение процессов фосфорилирования, что приводит к недостаточному образованию и снижению активности тиаминпирофосфат-зависимых ферментов (ТПФ), катализирующих многие биохимические реакции и обеспечивающих в том числе метаболизм нервной ткани. ТПФ-зависимые ферменты принимают участие в обмене углеводов (гликолиз и пентозофосфатный цикл), метаболизме этанола и синтезе гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Снижение интенсивности трех перечисленных типов биохимических реакций имеет непосредственное зна-

чение для поражения нервной системы, в том числе для развития очагов мозговой атрофии. Уменьшение содержания ГАМК (а также аспартата) и локальный лактат-ацидоз, связанные с дефицитом тиамина и снижением активности ферментов ТПФ-зависимой группы, вызывают биохимические сдвиги в нервной ткани. Измененный биохимический фон служит причиной повышенной уязвимости нервной ткани к повреждающему действию глутамата. Эксайтотоксические эффекты глутамата обусловлены формированием сверхчувствительности NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартат-рецептор), биогенным лигандом которых он является, с быстро развивающимся повреждающим воздействием на нервную ткань. Обратимость расстройств зависит от степени повреждающего действия глутамата. Если это действие невелико, изменения в центральной нервной системе носят характер «биохимического повреждения» и обладают определенной способностью к обратному развитию. Более сильное экссайтотоксическое действие глутамата приводит к апоптозу и гибели нервных клеток и развитию необратимых или малообратимых нейродегенеративных изменений (уменьшение количества нейронов, демиелинизация, глиоз перивентрикулярного серого вещества, где высок уровень окислительного метаболизма, при этом повышается концентрация тиамин-связанной глюкозы, возникают цитотоксический и вазогенный отеки в астроцитах или нейронах). В качестве промежуточного патогенетического звена между дефицитом тиамина и наруше-

нием неврологических и психических функций рассматриваются воспалительные процессы в мозговой ткани, вызванные активацией клеток микроглии [3–5].

Патологоанатомически данный синдром представлен дегенеративными изменениями серого вещества в периакведуктальной зоне и перивентрикулярно с вовлечением медиодорсальных ядер таламуса, гипоталамуса, атрофией сосцевидных тел и пластинки четверохолмия со вторичным глиозом, кровоизлияниями и гибелью нейронов. При микроскопии выявляются некроз, сосудистая пролиферация и мелкоочечные геморрагии [6].

В клинической картине заболевания могут быть выделены невропатическая и церебральная формы. Для невропатической формы характерно начало с мучительной жгучей боли и парестезий в стопах, так называемый синдром «горящих стоп». Может отмечаться общий гипергидроз. Симптомы больше выражены в стопах, но могут распространяться и на голени. Характерно снижение глубоких рефлексов, гипестезия болевой чувствительности и слабость в конечностях [7]. Церебральная форма приводит к развитию энцефалопатии Вернике и корсаковскому психозу. Классическое описание энцефалопатии Вернике в 20 % случаев проявляется сочетанием следующих симптомов: офтальмоплегия, нистагм, атаксия, помрачение сознания (амения), могут присоединяться нарушения памяти, которые в структуре энцефалопатии Вернике имеют умеренные проявления, приобретая более выраженный и часто стойкий характер при исходе в корсаковский синдром [8]. Дебютом заболевания чаще всего становятся делирий со скудными, отрывочными, однотипными галлюцинациями и иллюзиями, двигательное возбуждение в виде стереотипных движений, дрожание, перемежающееся подергивание; могут быть сложные произвольные движения – хореоатетоз, приступы торсионного спазма. Вербальный кон-

такт затруднен, отмечаются произнесение отдельных слов, бормотание, выкрикивание. Мышечный тонус снижен или повышен. Может наблюдаться ригидность затылочных мышц. Периодическая мышечная гипертония бывает очень значительной – вплоть до децеребрационной ригидности. Обнаруживаются ослабление реакции зрачков на свет (до полного отсутствия), анизокория, миоз, птоз, диплопия, косоглазие, паралич вертикального взора, двухсторонний парез наружной прямой мышцы глаза, вертикальный и/или горизонтальный нистагм. Полная офтальмоплегия, как правило, отсутствует. В положении стоя и при ходьбе обнаруживается атаксия, связанная с вестибулярными и мозжечковыми расстройствами. Развитие ЭВ у беременных с неукротимой рвотой обычно возникает в сроках от 14-й до 20-й недели беременности после двух- или трехнедельной постоянной рвоты. В клинической картине отмечаются проявления токсикоза – тошнота, рвота, отвращение к еде, общая слабость, снижение массы тела до 10 кг и более. Полное выздоровление наблюдается менее чем в 30 % случаев, гибель плода, как спонтанная, так и в результате искусственного прерывания беременности, отмечается в 47,9 % случаев. Наиболее быстро обратному развитию поддаются глазные симптомы, атаксия сохраняется дольше, у половины пациентов не проходит и отмечается замедленная походка на широко расставленных ногах. Если в течение 48–72 часов симптомы не купируются, то в большинстве случаев (как и при отсутствии лечения) энцефалопатия Вернике переходит в хроническую форму с симптомами корсаковского синдрома [9]. Типичным клиническим проявлением синдрома Корсакова является сочетание нарушений всех видов памяти (с отчетливым преобладанием фиксационной амнезии – резкого ослабления памяти на текущие события при относительной сохранности памяти о событиях прошлого), псевдореминисценций

RARE CLINICAL CASE OF WERNICKE ENCEPHALOPATHY IN PREGNANT: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

L. P. Smertina^{1,2}, A. E. Kasparova^{1,3}

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

³ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

The study aims to present a clinical case of Wernicke encephalopathy secondary to incoercible vomiting in a pregnant woman. **Material and methods.** The results of clinical, laboratory, and instrumental studies in the acute period and the outcome of the Wernicke encephalopathy, the diagnostic and therapeutic difficulties of managing a patient with this disease during pregnancy are described. **Results.** The symptoms of Wernicke encephalopathy in the patient with incoercible vomiting were combined with manifestations of severe polyneuropathy, which was initially determined as Guillain-Barré syndrome. Electrolyte disturbances correction and intravenous immunoglobulin therapy contributed to an increase in limb mobility, while the effects of encephalopathy persisted. A thorough analysis of the medical history, clinical data, and laboratory and instrumental studies allowed us to diagnose Wernicke encephalopathy. Pathogenetic therapy led to improvement, but it required a long rehabilitation of the patient.

Keywords: vomiting of pregnant, Wernicke encephalopathy, thiamine deficiency.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.04 Internal Diseases;

14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Lyubov P. Smertina, e-mail: Smertina@yandex.ru

и конфабуляций. Фиксационная амнезия в тяжелых случаях может достигать степени амнестической дезориентировки. Корсаковский психоз принципиально отличается от слабоумия избирательным характером психических расстройств, практически не выходящих за пределы когнитивных нарушений, при сохранности личности. Дополнительные симптомы включают расстройства настроения – апатию и другие. Корсаковский синдром встречается у 25 % больных с ЭВ неалкогольного происхождения [10].

Цель – представить анализ, а также сложности диагностики и лечения клинического случая энцефалопатии Гайе – Вернике, возникшей вследствие неукротимой рвоты у беременной.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинического случая энцефалопатии Гайе – Вернике вследствие неукротимой рвоты у беременной, прошедшего через реанимационное и неврологическое отделения многопрофильной клинической больницы города Сургута. Описан диагностический поиск при выявлении признаков энцефалопатии Гайе – Вернике, представлены клинические, лабораторные и инструментальные методы установления диагноза. Изучены предлагаемые методы лечения по данным международных протоколов при отсутствии клинического протокола в РФ. Проведена оценка правильности диагностической версии и методов лечения. Получено письменное согласие пациента на проведение обследования и лечения. В динамике наблюдения данные вопросы обсуждались с больной и членами ее семьи (с согласия пациента).

Получено разрешение от администрации больницы на публикацию данного клинического случая.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический случай. Пациентка Б., 35 лет, экстренно поступила в многопрофильную Сургутскую окружную клиническую больницу (СОКБ) с жалобами на общую слабость, онемение в руках и ногах, двоение, пелену перед глазами. У пациентки, казалось, были трудности в подборе слов. Заболевание возникло на фоне беременности, наступившей вследствие экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Первый и второй триместр беременности протекали на фоне токсикоза легкой степени тяжести, пациентка отмечала тошноту и рвоту до 5–6 раз в сутки, дважды лечилась в отделении патологии беременных по поводу токсикоза, оба раза лечение было прервано по ее инициативе. За две недели до поступления в стационар появилась слабость в конечностях, подергивания глазных яблок, изменение речи. На протяжении последнего месяца отмечалось нарастание слабости в конечностях с существенным ухудшением за 5 дней до госпитализации. Потеря массы тела ко времени настоящей госпитализации составляла 20 кг. При поступлении в СОКБ больная осмотрена неврологом и реаниматологом, госпитализирована в реанимационно-анестезиологическое отделение.

При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледно-розовые, тургор сохранен, нормальной влажности, температура тела – 36,7 °С. Дыхание средней глубины, ритмичное, число дыхательных движений – 18 в минуту. При аускультации выслушивается везикулярное дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. При аускультации

тона сердца приглушены, ритмичные, пульс – 91, число сердечных сокращений – 91 в минуту. Артериальное давление – 120 и 85 мм рт. ст. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Рвоты нет. При пальпации нижний край печени безболезненный по краю реберной дуги. Отеков нет. Перистальтика удовлетворительная. Мочеиспускание контролирует. Матка в нормотонусе. Патологических выделений из половых путей нет.

Неврологический статус: бодрствует, сознание изменено, ориентирована в собственной личности полностью, дезориентирована в пространстве, во времени. При сборе анамнеза выявляется частичная амнезия. Менингеальных симптомов нет. Головную боль отрицает. Зрачки равные. Фотореакции, прямая и содружественная, сохранены. Выраженный горизонтальный и вертикальный нистагм, спонтанный и при движениях глаз, сопровождается жалобами на двоение. Явного косоглазия нет. Отмечаются дизартрия, нарушение плавности речи, глубокий вялый тетрапарез, сухожильная арефлексия, положительный симптом Ласега (болезненность, возникающая при натяжении седалищного нерва или одного из его корешков) с двух сторон. Из особенностей отмечено двигательное возбуждение в пределах постели, постоянная тенденция к изменению позы, положения конечностей. В лабораторных показателях выявлены существенные изменения, а именно: анемия, гипопроотеинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, существенное снижение уровня тиреотропного гормона, повышение свободного тироксина, снижение паратиреоидного гормона. Уровень калия в венозной крови в день поступления был существенно снижен до 1,8 ммоль/л.

Офтальмоскопия выявила субретинальные кровоизлияния обоих глаз. Ультразвуковая доплерография маточно-плацентарного кровотока гемодинамических нарушений не выявила. На основании глубокого вялого тетрапареза, развившегося, по описанию пациентки, за пять дней до поступления в стационар, у больной заподозрена аутоиммунная воспалительная полинейропатия (синдром Гийена – Барре), незамедлительно начата терапия внутривенным иммуноглобулином. Одновременно проводилась коррекция тяжелой гипокалиемии – через сутки калий составил 2,8 ммоль/л, еще через сутки – 3,0 ммоль/л.

Учитывая желанную беременность, прекращение рвоты беременных, тенденцию к нормализации ряда клинико-биохимических показателей, в том числе ионограммы, нормальное развитие беременности, абсолютных показаний для прерывания беременности не было выявлено, хотя имелся повышенный риск материнской и перинатальной смертности. Проведенная несколькими днями позже электронной миография выявила признаки выраженного генерализованного моторного невральное поражения аксонального характера преимущественно нижних конечностей. При оценке симптомов на седьмой день госпитализации, после проведенной терапии внутривенным иммуноглобулином, констатирована положительная динамика в виде уменьшения общей слабости, увеличения мышечной силы в конечностях, однако явления энцефалопатии стали явными. При продолжительном общении с больной и сопоставлении сведений, полученных от нее, с реальными обстоятельствами стали очевидны псевдоремисценции. Пациентка находилась

в состоянии бодрствования, разговаривала фразной речью, но события, которые имели место в действительности, она перемещала во времени, из-за чего анамнез заболевания и жизни дополнялся «ложными» по времени обстоятельствами. Очевидными стали неспособность активно формулировать жалобы, снижение критики к своему состоянию. Повторное исследование гормонов щитовидной железы и возможности их отклонений от нормы позволило констатировать транзиторный тиреотоксикоз.

На основании переоценки клинических симптомов диагноз был изменен в пользу энцефалопатии Гайе – Вернике, начата терапия тиамином, продолжавшаяся весь период лечения в стационаре. Обследование было дополнено магнитно-резонансной томографией головного мозга, которая не выявила участков с измененным магнитно-резонансным сигналом. При улучшении состояния и нормализации лабораторных показателей больная через три недели со дня госпитализации была переведена в отделение неврологии для продолжения лечения. Курация осуществлялась совместно врачами разных специальностей с учетом основного и сопутствующих заболеваний и их осложнений; в лечении пациентки принимали участие неврологи, акушеры-гинекологи, гематологи, нефрологи и урологи, физиотерапевт и диетолог. Ко времени перевода в отделение неврологии больная уже могла самостоятельно присаживаться, сидеть в постели и стоять с односторонней поддержкой. Явления энцефалопатии сохранялись: больная была ориентирована в собственной личности, но дезориентирована в пространстве, только частично ориентирована во времени. Казалось, что к лечению и его результатам пациентка безразлична. Отмечались расстройства сна: бессонница, зрительные галлюцинации в дневное и чаще в ночное время, психиатром был рекомендован в лечении транквилизатор. Своевременно, учитывая срок беременности 18–19 недель, был проведен пренатальный скрининг – данных о врожденных пороках развития и гемодинамических нарушениях не выявлено.

Большое значение в терапии двигательных расстройств имело проведение лечебной физкультуры в виде ежедневных занятий с инструктором по индивидуальной программе: выполнялись специальные упражнения для верхних и нижних конечностей, для мелких, средних, крупных мышечных групп, дыхательные упражнения, на координацию и на равновесие. Больная была выписана из стационара с улучшением. На время выписки беременность составила 23 недели: отмечалась полная ориентация не только в своей личности, но и в месте, времени; зрительные галлюцинации отмечались редко, только в ночное время; из очаговых неврологических симптомов сохранялись горизонтальный нистагм, нарушение координации; пациентка могла передвигаться с ходунками на расстоянии 10 м.

Известен катамнез течения заболевания у беременной: при неврологическом осмотре амбулаторно через 2 месяца пациентка предъявляла жалобы на онемение в руках от кончиков пальцев до плечевых суставов, в ногах – от пальцев до уровня паховых складок, отмечала слабость в руках и ногах, нечеткость речи, расстройства глотания твердой пищи, затруднения при поворотах в постели, нарушение ночного сна. При целенаправленном опросе пациентка жало-

валась на снижение памяти на текущие события и, как оказалось, не помнила, какие симптомы заболевания были у нее в стационаре два месяца назад. Отмечены умеренное когнитивное расстройство по результатам краткого исследования психических функций, горизонтальный и вертикальный нистагм, легкая дизартрия, высокий глоточный рефлекс, легкие рефлекс орального автоматизма. Ходьба была возможна только с двусторонней поддержкой или с ходунками, при ходьбе ноги «отставали» от туловища. Координаторные пробы выполнялись с интенционным дрожанием, легким – в руках и выраженным – в ногах. В руках мышечная сила не была снижена, в ногах был умеренный паразетез с низким мышечным тонусом, арефлексией. Нарушений болевой чувствительности, мышечно-суставного чувства и чувства вибрации не выявлено.

В доношенном сроке беременности (38 недель + 6 дней) пациентка была родоразрешена в перинатальном центре путем операции кесарева сечения плодом, массой тела 3 200 г, с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Послеоперационный и послеродовый периоды протекали без осложнений, на 6-е сутки мама с ребенком выписаны домой под наблюдение врачей акушера-гинеколога, педиатра, невролога. После родоразрешения пациентка стала в полном объеме, без ограничений, связанных с беременностью, получать терапию, направленную на реабилитацию.

Описанный случай привлекает интерес для врачей разных специальностей: акушеров-гинекологов, неврологов, психиатров, анестезиологов-реаниматологов и других. Энцефалопатия Гайе – Вернике известна в большей степени как острая алкогольная энцефалопатия, следовательно, в практической деятельности врачей ассоциируется с пациентами, страдающими алкогольной зависимостью. Встречаемость заболевания при неалкогольной патологии составляет 0,04–0,13 %. В нашем случае причиной энцефалопатии Гайе – Вернике явилась неукротимая рвота беременных. Симптомы энцефалопатии парадоксальным образом не были очевидны на фоне общей слабости у беременной; в качестве ведущего синдрома первоначально рассматривался глубокий вялый тетрапарез с острым развитием. Последовавшее за проведенной терапией внутривенным иммуноглобулином улучшение в виде увеличения мышечной силы сначала интерпретировалось как подтверждение аутоиммунной природы поражения, однако увеличение мышечной силы в данном случае было обусловлено коррекцией гипокалиемии и купированием симптомов мышечной слабости, связанных с ней. Симптомы полинейропатии, вызванные дефицитом тиамин, у пациентки сочетались с гипокалиемическим параличом, развившимся при уровне калия 1,8 ммоль/л.

В настоящее время в РФ не существует методических рекомендаций, стандартов оказания медицинской помощи при энцефалопатии Вернике. В иностранных источниках в лечении рекомендуется соблюдение диеты с ограничением содержания углеводов, поскольку тиамин в повышенном количестве расходуется для их усвоения. До настоящего времени не достигнуто соглашение экспертов об оптимальной суточной дозе тиамин, предпочтительном пути введения, необходимой частоте его использования и рациональной продолжительности его применения. Для стационарных больных предложена следующая схема

лечения, базирующаяся на усредненных рекомендациях разных авторов [1, 11]: при бесспорном диагнозе, ориентируясь на степень физического истощения, внутривенно не менее 200–500 мг тиамин 3 раза в сутки в течение 5–7 дней с последующим продолжением в виде перорального приема в дозе 100–200 мг 3 раза в сутки в течение 1–2 недели и в дальнейшем 100 мг в сутки внутрь однократно. В качестве профилактики при подозрении на скрытую энцефалопатию Вернике или синдром Вернике – Корсакова, а также при риске их развития – внутривенно (предпочтительно) или внутримышечно не менее 100–200 мг тиамин 3 раза в сутки в течение 3–5 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 1–2 недель и в последующем 100 мг в сутки однократно. При энцефалопатии Вернике рекомендуемая продолжительность введения тиамин составляет 2–3 месяца, а при корсаковском психозе она увеличивается до 2 лет [1, 12–13].

В Королевском колледже врачей Лондона создан протокол, в соответствии с которым пациентам с энцефалопатией Гайе – Вернике тиамин вводится вну-

тривенно в дозе 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 3 дней. При наличии клинического эффекта парентеральная терапия тиамин продолжается в дозе 500 мг в сутки [14]. В целом считается, что при энцефалопатии Гайе – Вернике неалкогольного генеза достаточно введения 100–200 мг в сутки, в то время как при алкогольной этиологии требуется повышение дозы тиамин [15].

Проблемой является то, что в Российской Федерации в большинстве медицинских организаций единственной формой тиамин является препарат, у которого в инструкции по медицинскому применению указана высшая суточная доза 100 мг в сутки.

ВЫВОДЫ

При неукротимой рвоте беременных требуется настороженность в отношении возможности развития энцефалопатии Гайе – Вернике и тиамин-дефицитной полинейропатии. Профилактические мероприятия должны включать терапию тиамин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сиволап Ю. П., Дамулин И. В. Синдром Вернике – Корсакова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014. № 4. С. 76–80.
2. Netravathi M., Sinha S., Taly A. B., Bindu P. S., Bharath R. D. Hyperemesis gravidarum-induced Wernicke's encephalopathy: Serial clinical, electrophysiological and MR imaging observations // *J Neurol Sci*. 2009. No. 284 (1–2). P. 214–216.
3. Schabelman E., Kuo D. Glucose Before Thiamine for Wernicke Encephalopathy: a Literature Review // *J Emerg Med*. 2012. No. 42 (4). P. 488–494.
4. Barron S., Lewis B., Wellmann K. et al. Polyamine Modulation of NMDARs as a Mechanism to Reduce Effects of Alcohol Dependence // *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2012. No. 7 (2). P. 129–144.
5. Wills T. A., Klug J. R., Silberman Y. et al. GluN2B Subunit Deletion Reveals Key Role in Acute and Chronic Ethanol Sensitivity of Glutamate Synapses in Bed Nucleus of the Stria Terminalis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012. No. 109 (5). P. 278–287.
6. Kopelman M. D., Thomson A. D., Guerrini I., Marshall E. J. The Korsakoff Syndrome: Clinical Aspects, Psychology and Treatment // *Alcohol Alcohol*. 2009. No. 44 (2). P. 148–154.
7. Дудорова Е. Ю., Дамулин И. В., Хатьков И. Е. Неврологические осложнения, вызванные дефицитом витаминов после бариатрических операций // *Терапевт. архив*. 2015. № 12. С. 117–121.
8. Galvin R., Bräthen G., Ivashynka A. et al. EFNS Guidelines for Diagnosis, Therapy and Prevention of Wernicke Encephalopathy // *Eur J Neurol*. 2010. No. 17 (12). P. 1408–1418.
9. Сиволап Ю. П., Дамулин И. В. Энцефалопатия Вернике и корсаковский психоз: клинико-патогенетические соотношения, диагностика и лечение // *Журн. неврологии и психиатрии*. 2013. № 6. Вып. 2. С. 20–26.
10. Scalzo S. J., Bowden S. C., Ambrose M. I., Whelan G., Cook M. J. Wernicke Korsakoff Syndrome not Related to Alcohol Use: a Systematic Review // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015. No. 86 (12). P. 1362–1368.
11. Latt N., Dore G. Thiamine in the Treatment of Wernicke Encephalopathy in Patients with Alcohol Use Disorders // *J Intern Med*. 2014. No. 44 (9). P. 911–915
12. Semple D., Smyth R. *Oxford Handbook of Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press, 2013. 1057 p.
13. Meier S., Daepfen J. B. Prevalence, Prophylaxis and Treatment of Wernicke Encephalopathy. Thiamine, How Much and How Do We Give it? // *Rev Med Suisse*. 2005. No. 1 (26). P. 1740–1744.

REFERENCES

1. Sivolap Yu. P., Damulin I. V. Wernicke-Korsakoff syndrome // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatic*. 2014. No. 4. P. 76–80. (In Russian).
2. Netravathi M., Sinha S., Taly A. B., Bindu P. S., Bharath R. D. Hyperemesis gravidarum-induced Wernicke's encephalopathy: Serial clinical, electrophysiological and MR imaging observations // *J Neurol Sci*. 2009. No. 284 (1–2). P. 214–216.
3. Schabelman E., Kuo D. Glucose Before Thiamine for Wernicke Encephalopathy: a Literature Review // *J Emerg Med*. 2012. No. 42 (4). P. 488–494.
4. Barron S., Lewis B., Wellmann K. et al. Polyamine Modulation of NMDARs as a Mechanism to Reduce Effects of Alcohol Dependence // *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2012. No. 7 (2). P. 129–144.
5. Wills T. A., Klug J. R., Silberman Y. et al. GluN2B Subunit Deletion Reveals Key Role in Acute and Chronic Ethanol Sensitivity of Glutamate Synapses in Bed Nucleus of the Stria Terminalis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012. No. 109 (5). P. 278–287.
6. Kopelman M. D., Thomson A. D., Guerrini I., Marshall E. J. The Korsakoff Syndrome: Clinical Aspects, Psychology and Treatment // *Alcohol Alcohol*. 2009. No. 44 (2). P. 148–154.
7. Dudorova E. Yu., Damulin I. V., Khatkov I. E. Neurologicheskie oslozheniia, vyzvannye defitsitom vitaminov posle bariatricheskikh operatsii // *Terapevt. arkhiv*. 2015. No. 12. P. 117–121. (In Russian).
8. Galvin R., Bräthen G., Ivashynka A. et al. EFNS Guidelines for Diagnosis, Therapy and Prevention of Wernicke Encephalopathy // *Eur J Neurol*. 2010. No. 17 (12). P. 1408–1418.
9. Sivolap Iu. P., Damulin I. V. Wernicke Encephalopathy and Korsakoff's Psychosis: Clinical-Pathophysiological Correlation, Diagnostics and Treatment // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013. No. 6. Is. 2. P. 20–26. (In Russian).
10. Scalzo S. J., Bowden S. C., Ambrose M. I., Whelan G., Cook M. J. Wernicke Korsakoff Syndrome not Related to Alcohol Use: a Systematic Review // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015. No. 86 (12). P. 1362–1368.
11. Latt N., Dore G. Thiamine in the Treatment of Wernicke Encephalopathy in Patients with Alcohol Use Disorders // *J Intern Med*. 2014. No. 44 (9). P. 911–915
12. Semple D., Smyth R. *Oxford Handbook of Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press, 2013. 1057 p.
13. Meier S., Daepfen J. B. Prevalence, Prophylaxis and Treatment of Wernicke Encephalopathy. Thiamine, How Much and How Do We Give it? // *Rev Med Suisse*. 2005. No. 1 (26). P. 1740–1744.

14. Sechi G., Serra A. Wernickes Encephalopathy: New Clinical Settings and Recent Advances in Diagnosis and Management // Lancet Neurol. 2007. No. 6. P. 442–455.
15. Zara G., Codemo V., Palmieri A., Schiff S., Cagnin A., Citton V. et al. Neurological Complications in Hyperemesis Gravidarum // Neurol Set. 2012. No. 33 (1). P. 133–135.
14. Sechi G., Serra A. Wernickes Encephalopathy: New Clinical Settings and Recent Advances in Diagnosis and Management // Lancet Neurol. 2007. No. 6. P. 442–455.
15. Zara G., Codemo V., Palmieri A., Schiff S., Cagnin A., Citton V. et al. Neurological Complications in Hyperemesis Gravidarum // Neurol Set. 2012. No. 33 (1). P. 133–135.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смертина Любовь Порфирьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-невролог, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: Smertina@yandex.ru

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинических дисциплин факультета дополнительного профессионального образования, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия; профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Lyubov P. Smertina – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; Neurologist, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: Smertina@yandex.ru

Angelika E. Kasparova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Clinical Disciplines Department, Faculty of Additional Professional Education, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia; Professor of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ СУБСТАНЦИЙ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

М. Ю. Русак¹, А. Е. Гуляев^{1,2}, Ю. Э. Русак¹, Е. Н. Ефанова¹

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Назарбаев Университет, Нур-Султан, Республика Казахстан

Цель – исследование возможного влияния кислородсодержащих субстанций, используемых в практике дерматологии и косметологии, на жизнеспособность культуры клеток при инкубации в условиях *in vitro*. **Материал и методы.** Проведено экспериментальное исследование по выявлению цитопротекторной способности кислородсодержащего бальзама с применением для оценки жизнеспособности клеток МТТ-теста, ключевым компонентом которого является использование солей тетразолия в виде бромида 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия с восстановлением до формазана в присутствии метаболически активных клеток. В качестве клеточной культуры использовали перевиваемую культуру клеток HEK293 (human embryonic kidney, ATCC® CRL-1573™) – клетки почки эмбриона человека; доxorубин применялся как стандарт цитотоксической субстанции. Жизнеспособность клеток в исследуемых средах оценивали путем измерения оптической плотности окрашенных растворов спектрометрическим методом при длине волны 580 нм с последующей статистической обработкой результатов. **Результаты.** Установлена способность кислородсодержащего бальзама с 20 %-м кислородным комплексом NOVAFNEM-O2 в разведении 1:10 предупреждать снижение жизнеспособности изолированных клеток в присутствии цитотоксического агента доxorубина.

Ключевые слова: МТТ-тест, кислородсодержащие субстанции, цитопротекторная способность.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.10 Кожные и венерические болезни.

Автор для переписки: Русак Юрий Эдуардович, e-mail: profrusak@mail.ru

98

Вестник СурГУ. Медицина. № 2 (44), 2020

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнанный факт, что условием поддержания нормального состояния и жизнедеятельности клеток является кислородное обеспечение тканей, которое осуществляется в митохондриях в процессе

биохимического окисления питательных компонентов. Процесс обмена газов, так называемое «тканевое дыхание», происходит в клетках организма в результате ряда окислительно-восстановительных реакций пи-

INFLUENCE OF OXYGEN-CONTAINING SUBSTANCES ON VIABILITY OF CELL CULTURE IN EXPERIMENT

M. Yu. Rusak¹, A. E. Gulyaev^{1,2}, Yu. E. Rusak¹, E. N. Efanova¹

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

The study aims to investigate the cytoprotective ability of oxygen-containing substances used in dermatology and cosmetology on the viability of cell culture during incubation *in vitro*. **Material and methods.** An experimental study to identify the cytoprotective ability of an oxygen-containing balm using the MTT assay is conducted. The key component of this assay is the use of tetrazolium salts in the form of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide which are reduced to formazan in the presence of metabolically active cells. The transplantable cells HEK293 (human embryonic kidney, ATCC® CRL-1573™) are used as cell culture, and doxorubicin is used as a standard cytotoxic substance. Cell viability in the studied media is evaluated by measuring the optical density of the stained solutions by a spectrophotometer at a wavelength of 580 nm, followed by statistical processing of the results. **Results.** The ability of an oxygen-containing balm containing 20% of the NOVAFNEM-O2 oxygen complex at a dilution of 1:10 to prevent a decrease in the viability of isolated cells in the presence of the cytotoxic agent doxorubicin is established.

Keywords: MTT assay, oxygen-containing substances, cytoprotective ability.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.10 Skin and Venereal Diseases.

Corresponding Author: Yuri E. Rusak, e-mail: profrusak@mail.ru

тательных веществ и продуктов метаболизма за счет поглощения клетками кислорода с выделением конечных продуктов [1–2]. Транспорт кислорода к клеткам осуществляется путем диффузионных проникновений через клеточные мембраны, интенсивность такого газообмена зависит от плотности капилляров, на которую могут влиять различные патологические процессы. Дефицит кислорода в тканях может приводить к нарушениям обмена веществ в клетках [3].

В дерматологической практике для лечения многих заболеваний кожи применяют аппаратные методы, механизм действия которых напрямую связан с балансом свободного кислорода, т. е. с его содержанием и потреблением: методы ультрафиолетового облучения (УФО) способствуют росту процесса потребления тканями кислорода, приводят к снижению содержания кислорода за счет усиления его метаболизма в здоровой коже. Искусственный дефицит кислорода в коже блокирует образование эритемы и пигментации при фототерапии [4].

Напротив, при высоком содержании кислорода в коже ее фоточувствительность увеличивается. Различные методы повышения показателей содержания кислорода в коже способствуют более эффективному лечению кожных заболеваний.

Цель – исследование возможного влияния кислородсодержащих субстанций, используемых в практике дерматологии и косметологии, на жизнеспособность культуры клеток при инкубации в условиях *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования: кислородный бальзам (Faberlic). Разведение в среде DMEM 1:10 и 1:100.

Перевиваемая клеточная культура. Использовали культуру клеток HEK293 (human embryonic kidney, ATCC® CRL-1573™) – клетки почки эмбриона человека. Клетки выращивали в среде DMEM с добавлением 10 %-й эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамина, 1 %-го гентамицина при 37 °С в атмосфере CO₂ (5 %). К культуре клеток были добавлены тестируемые соединения – кислородный бальзам в разведениях 1:10 и 1:100; доксорубин в конечной концентрации 1 мкг/мл и 10 мкг/мл; доксорубин 10 мкг/мл + кислородный бальзам (разведение 1:10); контроль – клетки без добавления исследуемой субстанции. Затем клетки культивировали при тех же условиях в течение 48 часов. Для каждой концентрации проведена опытная серия экспериментов, включающая пять повторений. Доксорубин представляет собой цитотоксический антрациклиновый антибиотик, выделенный из культуры *Streptomyces peucetius* var. *Caesius*. Он одобрен для медицинского использования в США в 1974 г. (The American Society of Health-System Pharmacists, 11 октября, 2016), относится к Перечню основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, используется как один из известных противоопухолевых агентов для оценки цитотоксичности различных химических препаратов в процессе проведения МТТ-теста – метода оценки жизнеспособности клеток и их метаболической активности [5].

В качестве кислородсодержащей субстанции тестировали бальзам (Faberlic) с 20 %-м кислородным комплексом NOVAFNEM-O₂, а также вещества с выраженной способностью увеличения содержания влаги, транспорта кислорода в слои кожи (perfluorodecalin,

arginine), опосредованно улучшающие трофику дермы (*Chlorella vulgaris*) и др.

Оценку пролиферативной активности и выживаемости клеток проводили с использованием МТТ-теста в соответствии со стандартом операционных процедур (СОП), основанным на инструкции производителя «*In vitro toxicology Assay kit MTT based*» (Sigma). Принцип МТТ-теста основан на способности дегидрогеназ живых клеток восстанавливать неокрашенные формы МТТ-реагента (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразола) до голубого кристаллического формазана, который хорошо растворим в диметилсульфоксиде.

Коэффициент поглощения цветного раствора выражали количественно путем измерения при длине волны 550 нм методом спектрофотометрии (Evolution 201 Thermo Scientific). Жизнеспособность клеток в контроле (клетки без добавления исследуемых субстанций) принимали за 100 %. Выживаемость клеток HEK293 (%) в присутствии тестируемых веществ рассчитывали по формуле:

$$N = \frac{D1 - D2}{D3 - D2} * 100 \% \quad (1),$$

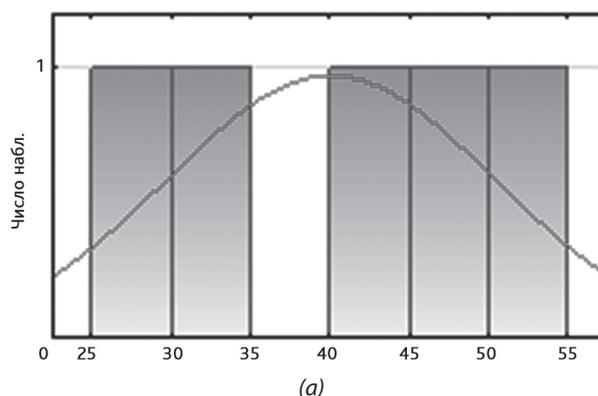
где N – число выживаемых клеток HEK293 (%), D1 – оптическая плотность исследуемых сред в опытных лунках; D2 – оптическая плотность контрольного раствора (фоновое поглощение), D3 – оптическая плотность исследуемых сред в контрольных лунках.

Статистическая обработка материала исследования включала предварительное тестирование экспериментальных данных на соответствие закону нормальности распределения величин с использованием критерия Шапиро – Уилка (с поправкой Лиллиефорса), выбор и применение которого обосновано малым объемом выборки – $3 > n < 50$. Статистическая значимость различий выполнена с использованием критерия Манна – Уитни (Рm), достоверность которого принималась на уровне значимости $p < 0,005$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка результатов экспериментальных данных по исследованию выживаемости культуры клеток в тестируемых средах – кислородсодержащей субстанции (бальзаме) в разведениях 1:100 и 1:10, растворе доксорубина с концентрацией 1 мкг/л и 10 мкг/л, а также смеси доксорубина (10 мкг/л) с кислородсодержащим бальзамом (в разведении 1:10) – продемонстрировала отличие от нормального закона распределения величин (Гауссовское распределение), что иллюстрирует рисунок 1.

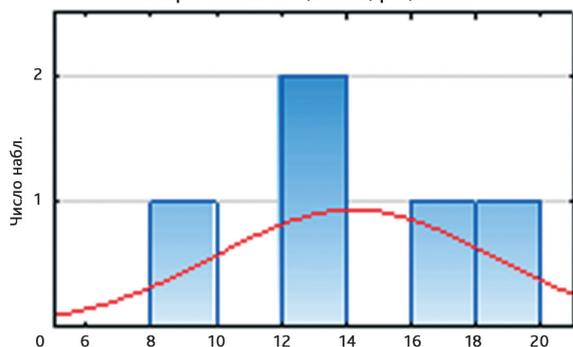
Кислородсодержащий бальзам: 1:100
 К-С $d = ,26912$, $p > ,20$; Лиллиефорса $p > ,20$
 Шапиро-Уилка $W = ,85811$, $p = ,22156$



Кислородосодержащий бальзам: разведение 1:100

К-С d= ,19471, p= .20; Лиллиефорса p= .20

Шапиро-Уилка W= ,97190, p= ,88732

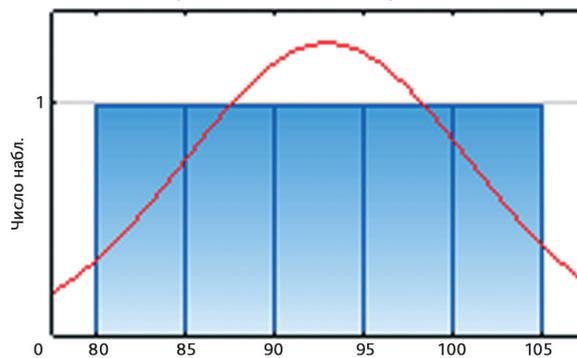


(б)

Доксорубин, 1 мкг/мл

К-С d= ,21457, p> ,20; Лиллиефорса p> ,20

Шапиро-Уилка W= ,96182, p= ,82062

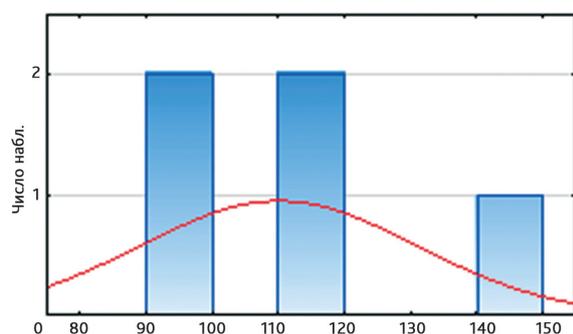


(е)

Доксорубин, 10 мкг/мл

К-С d= ,21268, p> ,20; Лиллиефорса p> ,20

Шапиро-Уилка W= ,89749, p= ,39619

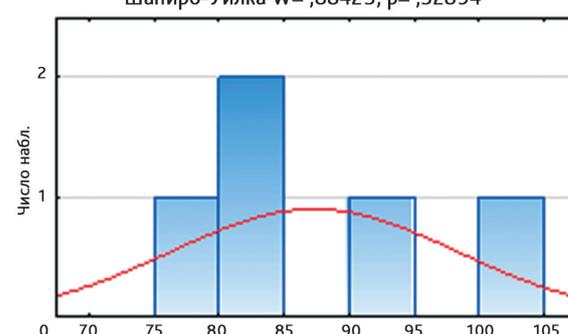


(z)

Доксорубин, 10 мкг/мл + кислородосодержащий бальзам 1:10

К-С d= ,29807, p> ,20; Лиллиефорса p< ,20

Шапиро-Уилка W= ,88423, p= ,32894



(д)

Рис. 1. Иллюстрация результатов графической проверки экспериментальных данных жизнеспособности клеток на соответствие закону нормального распределения величин с использованием критерия Шапиро – Уилка: (а) – кислородосодержащий бальзам в разведении 1:100; (б) – кислородосодержащий бальзам в разведении 1:10; (в) – доксорубин, 1 мкг/мл; (z) – доксорубин, 10 мкг/мл; (д) – доксорубин, 10 мкг/мл в сочетании с кислородосодержащим бальзамом в разведении 1:10

Результаты исследования изменения жизнеспособности в МТТ-тесте изолированных клеток в условиях in vitro воздействия кислородного бальзама

представлены в таблице, результирующие значения приведены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Таблица

Влияние кислородного бальзама на жизнеспособность клеток НЕК293

| Параметр | Исследуемые субстанции | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|
| | Кислородосодержащий бальзам | | Доксорубин, 1 мкг/мл | Доксорубин, 10 мкг/мл | Доксорубин 10 мкг/мл + кислородосодержащий бальзам 1:10 |
| | Разведение 1:100 | Разведение 1:10 | | | |
| Относительные значения жизнеспособности, в % от контроля (CV (НЕК293), %) | 96,1 | 142,4 | 30,2 | 13,2 | 103,5 |
| | 89,2 | 110,5 | 44,6 | 8,5 | 80,6 |
| | 104,7 | 92,0 | 28,0 | 19,6 | 77,1 |
| | 83,9 | 90,7 | 47,2 | 12,8 | 93,8 |
| | 90,6 | 114,7 | 50,5 | 17,0 | 81,6 |
| M (‰75÷‰25) | 90,6 (89,2÷96,1) | 110,5 (92,0÷114,7) | 44,6 (30,2÷47,2) | 13,2 (12,8÷17,0) | 81,6 (80,6÷93,8) |
| P _M | *0,00000005 | *0,000009 | *0,00082 | | *0,0000007 |

Примечание: * статистически значимые различия с применением критерия Манна – Уитни (P_M) по отношению к значению жизнеспособности клеток в присутствии доксорубина (С = 10 мкг/мл) на уровне p < 0,05; M – значение медианы, 25 % ÷ 75 % – интерквартильный размах.

Как следует из полученных данных (табл.), при инкубации эпителиальных клеток перевиваемой клеточной культуры кислородный бальзам в разведениях 1:100 не проявляет цитотоксического действия, а в разведении 1:10 в некоторой степени поддерживает жизнеспособность клеток.

Основываясь на эмпирической графической зависимости кривой доксорубицина «доза–зависимость», определена величина эффективной концентрации, ингибирующая рост популяции культуры клеток (IC50) в размере 50 % (рис. 2).

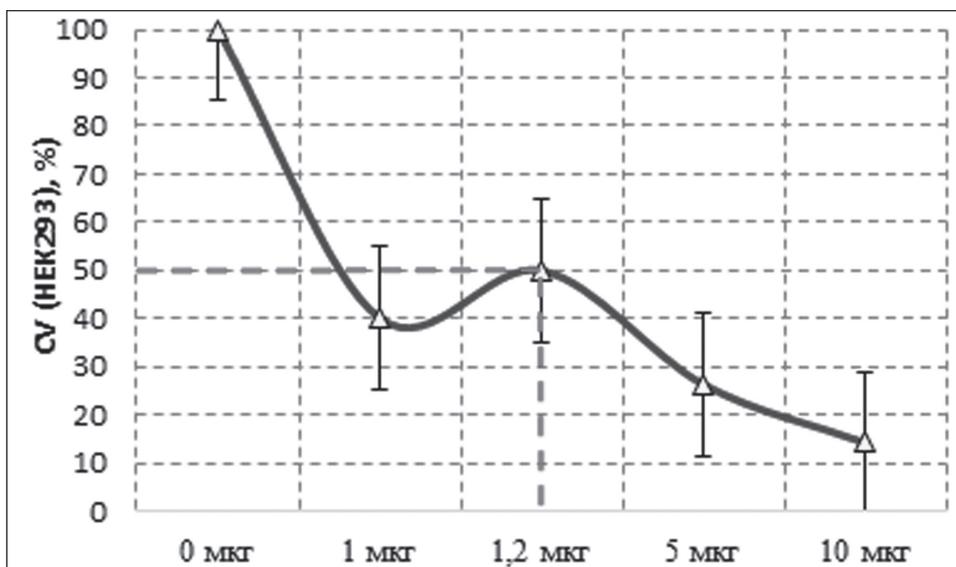


Рис. 2. Дозозависимая кривая доксорубицина в отношении культуры клеток HEK293

Примечание: на графике вертикальными линиями обозначены пределы стандартной погрешности.

Способность кислородного бальзама предохранять клетки от воздействия цитотоксических эффектов наглядно выявляется в экспериментах с доксорубицином. Доксорубицин как стандарт цитотоксической субстанции ингибирует жизнеспособность клеток перевиваемой культуры в значительной степени, но добавление исследуемой субстанции «кислородный бальзам» в среду инкубации принципиально меняет положение: клетки теряют жизнеспособность под действием доксорубицина в достоверно меньшей степени (рис. 3).

ваемой культуры в значительной степени, но добавление исследуемой субстанции «кислородный бальзам» в среду инкубации принципиально меняет положение: клетки теряют жизнеспособность под действием доксорубицина в достоверно меньшей степени (рис. 3).

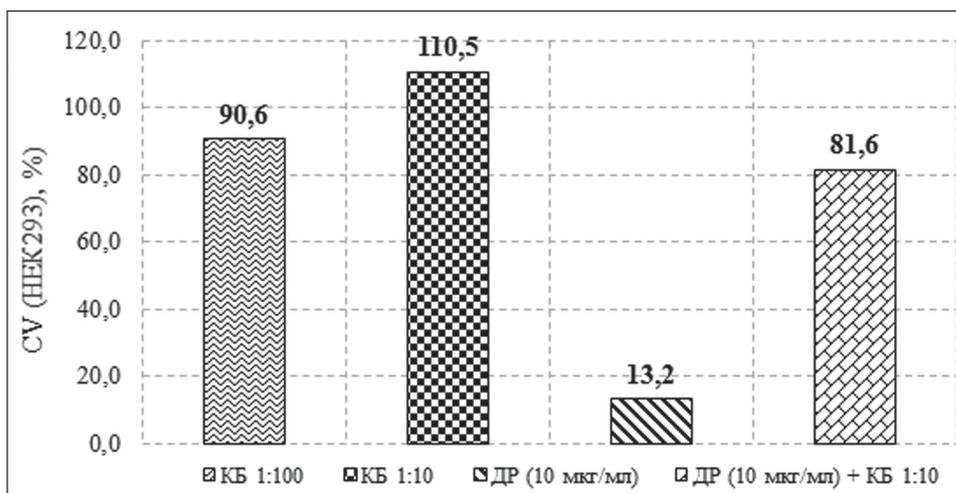


Рис. 3. Изменение жизнеспособности в МТТ-тесте изолированных клеток HEK293 в условиях *in vitro* воздействия кислородного бальзама: КБ – кислородный бальзам в разведении 1:10 и 1:100; ДР – доксорубицин

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при инкубации в течение 48 часов клеток перевиваемой культуры с кислородным бальзамом выявлена способность исследуемой субстанции предупреждать снижение жизнеспособности изолированных клеток в присутствии цитотоксического агента. Полученные результаты дают основания для предположения о наличии цитопротекторного

потенциала у исследуемой субстанции «кислородный бальзам». Применение кислородсодержащих субстанций при псориазе и других хронических дерматозах является перспективным направлением повышения эффективности лечения методами фототерапии [6–7].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

1. Фундаментальная и клиническая физиология / под ред. А. Г. Камкина, А. А. Каменского. М. : Академия, 2004. 1072 с.
2. Сонькин В. Д., Тамбовцева Р. В. Развитие мышечной энергетики и работоспособности в онтогенезе. М. : Книжный дом : Либроком, 2011. 368 с.
3. Данне М. К. Кислородная терапия кожи с точки зрения биологической науки, клинической практики и косметического маркетинга // Косметика и медицина. 2017. № 1. С. 16–24.
4. Русак Ю. Э., Ефанова Е. Н., Русак М. Ю. Влияние селективной фототерапии на динамику свободного кислорода в коже у больных псориазом // Современ. проблемы науки и образования. 2019. № 6. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29328> (дата обращения: 27.11.2019).
5. СТП-14.621.21.0008.12-2015. Методика определения цитотоксичности веществ МТТ-тестом на культуре нормальных клеток человека HEK293. URL: http://www.ipac.ac.ru/docs/ckp/metod_17.pdf (дата обращения: 10.04.2020).
6. Русак С. Н., Ефанова Е. Н., Русак М. Ю., Горшкова А. В. Применение кислородсодержащей эмульсии для повышения оксигенации кожи // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 2 (36). С. 74–79.
7. Гречканева О. А., Биткина О. А., Перетягин П. В., Габасов И. В., Разжева П. А. Использование метода лазерной доплероскопической флоуриметрии для оценки эффективности наружных озонид-препаратов // Биорадикалы и антиоксиданты. 2017. Т. 4, № 4. С. 16–25.

1. Fundamentalnaya i klinicheskaya fiziologiya / Eds. A. G. Kamkina, A. A. Kamenskogo. Moscow: Akademiya, 2004. 1072 p. (In Russian).
2. Sonkin V. D., Tambovceva R. V. Razvitie myshechnoj energetiki i rabotosposobnosti v ontogeneze. Moscow : Knizhnyi dom : Librokom, 2011. 368 p. (In Russian).
3. Danne M. K. Oxygen Skin Therapy in Terms of Biological Science, Clinical Practice and Cosmetic Marketing // Cosmetics and Medicine. 2017. No. 1. P. 16–24. (In Russian).
4. Rusak Yu. E., Efanova E. N., Rusak M. Yu. The Effect of Selective Phototherapy on the Dynamics of Free Oxygen in the Skin in Patients with Psoriasis // Modern Problems of Science and Education. 2019. No. 6. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29328> (accessed: 27.11.2019). (In Russian).
5. STP-14.621.21.0008.12-2015. Method for determination of cytotoxicity of substances by MTT test on a culture of normal human cells HEK293. URL: http://www.ipac.ac.ru/docs/ckp/metod_17.pdf (accessed: 10.04.2020). (In Russian).
6. Rusak S. N., Efanova E. N., Rusak M. Yu., Gorshkova A. V. Administration of Oxygen-Containing Emulsion for Better Skin Oxygenation // Vestnik SurGU. Medicina. 2018. No. 2 (36). P. 74–79. (In Russian).
7. Grechkaneva O. A., Bitkina O. A., Peretyagin P. V., Gabasov I. V., Razheva P. A. Using the Laser Doppler Method of Fluorimetry to Assess the Effectiveness of External Ozonide Preparations // Bioradicals and antioxidants. 2017. Vol. 4. No. 4. P. 16–25. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Русак Марина Юрьевна – аспирант кафедры многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: marina_19.92@mail.ru

Гуляев Александр Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, Назарбаев Университет, Нур-Султан, Республика Казахстан; главный научный сотрудник Научно-образовательного центра, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: akin@mail.ru

Русак Юрий Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: profrusak@mail.ru

Ефанова Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: el.efanova2011@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Marina Yu. Rusak – Postgraduate, Multidisciplinary Clinical Education Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: marina_19.92@mail.ru

Aleksandr E. Gulyaev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan; Chief Researcher, Research and Educational Center, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: akin@mail.ru

Yuri E. Rusak – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Multidisciplinary Clinical Education Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: profrusak@mail.ru

Elena N. Efanova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Multidisciplinary Clinical Education Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: el.efanova2011@yandex.ru