

# ВЕСТНИК СУРГУ ● МЕДИЦИНА

Научно-практический  
рецензируемый журнал

16+

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. Б. – 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

Мазайшили 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 24.09.2020. 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, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Голева О. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общественного здравоохранения 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, ФГБУ «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, ФГБУ 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 им. 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);

Досмагамбетова 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, РГП 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).

# VESTNIK SURGU ● MEDICINA

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 No. FS 17-0690 of 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 No. FS 77-76747 of 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

**Meschkeryakov 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:**

628412, Surgut, Energetikov, 22

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: 24.09.2020. 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. Voino-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 Reumatology, 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. Voino-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. Prokhorenko, Prof. V. F. Voino-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);

**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);

***Editorial board:***

**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

*A. A. Гришкина, Н. В. Башмакова, Г. Н. Чистякова,  
И. И. Ремизова, О. А. Мелкозерова*  
ЭНДОМЕТРИОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ  
ПРОБЛЕМЫ ..... 8

#### Оригинальные исследования

*S. A. Царькова, А. Н. Абдуллаев, Д. А. Суровцева*  
КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ  
У ДЕТЕЙ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ РЕНТГЕНОГРАММЕ ..... 14

*R. N. Марченко, И. И. Кукарская*  
ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК  
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ  
ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ ПРИРАЩЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ ..... 21

*I. В. Дубровская, Т. А. Кузнецова*  
АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЯ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА  
И ОТНОСИТЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ ЖИРОВОЙ  
МАССЫ В ДИАГНОСТИКЕ КОМОРБИДНОГО  
ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ..... 26

*P. В. Белогубов, В. И. Рузов, А. А. Бутов,  
В. Г. Бурмистрова, Р. Р. Шарафутдинова,  
К. Н. Белогубова*  
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
АЛКОГОЛЬИНДУЦИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ  
ГЕТЕРОГЕННОСТИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ  
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА ..... 31

*A. М. Сульдин, Н. С. Брынза,  
П. Ю. Сироткина, И. Г. Лузина*  
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИОЙОДТЕРАПИИ  
ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ ..... 38

*V. Д. Семкин, С. С. Акимов, К. В. Мазайшвили*  
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕЦИДИВА ВАРИКОЗНОЙ  
БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ  
ОБЛИТЕРАЦИИ ..... 43

#### Клинический случай

*Я. Ю. Вискер, Д. Н. Ковалчук*  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА  
С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА ..... 49

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### Обзор литературы

*В. Т. Долгих*  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ  
СЕРДЦА ПРИ ОСТРОЙ СМЕРTELНОЙ  
КРОВОПОТЕРЕ И ПОСЛЕ ОЖИВЛЕНИЯ ..... 53

## CONTENTS

EDITORIAL ..... 7

### CLINICAL MEDICINE

#### Reviews

*A. A. Grishkina, N. V. Bashmakova, G. N. Chistyakova,  
I. I. Remizova, O. A. Melkozerova*  
ENDOMETRIOSIS: CURRENT STATE OF THE ISSUE ..... 8

#### Original Research

*S. A. Tsarkova, A. N. Abdullaev, D. A. Surovtseva*  
DIAGNOSTIC CRITERIA FOR VIRAL PNEUMONIA  
IN CHILDREN WITH NORMAL CHEST X-RAY ..... 14

*R. N. Marchenko, I. I. Kukarskaya*  
COURSE OF PREGNANCY IN PATIENTS  
AFTER ORGAN-PRESERVING SURGERY  
FOR PLACENTA ACCRETA ..... 21

*I. V. Dubrovskaya, T. A. Kuznetsova*  
ASSESSMENT OF BODY MASS INDEX  
AND RELATIVE FAT MASS  
IN DIAGNOSTICS OF COMORBIDE OBESITY  
IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA ..... 26

*P. V. Belogubov, V. I. Ruzov, A. A. Butov,  
V. G. Burmistrova, R. R. Sharafutdinova,  
K. N. Belogubova*  
GENDER-SPECIFIC FEATURES  
OF ALCOHOL-INDUCED ELECTRICAL  
HETEROGENEITY OF MYOCARDIUM  
IN YOUNG PATIENTS ..... 31

*A. M. Suldin, N. S. Brynza,  
P. Yu. Sirotkina, I. G. Luzina*  
LONG-TERM RESULTS OF THE RADIOIODINE THERAPY  
IN CASES OF GRAVES' DISEASE ..... 38

*V. D. Semkin, S. S. Akimov, K. V. Mazayshvili*  
APPROACHES TO TREATMENT  
OF RECURRENT VARICOSE VEINS  
AFTER ENDOVENOUS LASER ABLATION ..... 43

#### Clinical Case

*Ya. Yu. Visker, D. N. Kovalchuk*  
CLINICAL CASE OF BURKITT LYMPHOMA  
WITH PRIMARY HEART DISEASE ..... 49

### LIFE SCIENCES

#### Reviews

*V. T. Dolgikh*  
PATHOGENETIC FACTORS OF HEART  
INJURY IN FATAL BLOOD LOSS  
AND AFTER RESUSCITATION ..... 53

## СОДЕРЖАНИЕ

*А. Ф. Халирахманов, К. Ф. Идрисова,  
А. Р. Абдрахманов*  
ПЛАЗМА КРОВИ, ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ:  
ТЕХНОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ  
ПРИ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ .....62

*А. В. Колядко, Е. А. Ланг, Н. В. Говорова,  
Т. В. Бойко, Ю. П. Орлов*  
ПАРАДОКСЫ РЕПЕРФУЗИИ В ПРАКТИКЕ КРИТИЧЕСКИХ  
СОСТОЯНИЙ: ВОЗМОЖНОСТЬ РЕШЕНИЯ .....69

### Оригинальные исследования

*А. Э. Каспарова, Л. В. Коваленко, Т. Н. Соколова,  
С. В. Лескова, В. С. Шелудько, Л. В. Зварич*  
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ  
ЖЕНЩИН: ВКЛАД СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ  
РЕАКЦИИ В ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ  
БЕРЕМЕННОСТИ .....76

### Клинический случай

*Т. М. Сомова*  
ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ  
У ДЕТЕЙ: ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА,  
КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ .....87

## CONTENTS

*A. F. Khalirakhmanov, K. F. Idrisova,  
A. R. Abdrahmanov*  
PLATELET-RICH PLASMA:  
TECHNOLOGY, MECHANISM OF ACTION  
IN ANDROGENETIC ALOPECIA .....62

*A. V. Kolyadko, E. A. Lang, N. V. Govorova,  
T. V. Boyko, Yu. P. Orlov*  
PARADOXES OF REPERFUSION IN THE PRACTICE  
OF CRITICAL CONDITIONS: POSSIBLE SOLUTION .....69

### Original Research

*A. E. Kasparova, L. V. Kovalenko, T. N. Sokolova,  
S. B. Leskova, V. S. Sheludko, L. V. Zvarich*  
PREMATURE LABOR IN HIV INFECTED WOMEN:  
CONTRIBUTION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY  
RESPONSE TO FORMATION OF PATHOLOGY  
IN PREGNANCY .....76

### Clinical Case

*T. M. Somova*  
CONGENITAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN CHILDREN:  
ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE,  
DIAGNOSTICS AND TREATMENT .....87

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

В очередной раз приветствую вас и представляю 45-й выпуск нашего журнала. Поддержка непрерывного образовательного процесса в клинической медицине и медико-биологических фундаментальных науках, а также его доступность очень важны в нынешних непростых условиях. Каждая тема, рассматриваемая в нашем журнале, уникальна и способствует переосмыслению многих профессиональных вопросов медицины – от механизмов формирования заболеваний до диагностики и лечения. Наглядный пример – постоянно меняющиеся в сложившейся эпидемиологической обстановке сведения о новой коронавирусной инфекции. Осмыслению также подлежат присущие медикам качества: самопожертвование, высокий профессионализм, преданность профессии, – живые примеры которых мы видим сегодня повсеместно. Наш журнал с разноплановым направлением тем публикаций вносит свой вклад в повышение качества и уровня знаний в профессиональной среде.

В разделе «Клиническая медицина» представлен обзор научной литературы коллег из Екатеринбурга, посвященный очень важной медицинской и социальной проблеме – эндометриозу. В следующем исследовании описан поиск критериев диагноза вирусной внебольничной пневмонии и приведен анализ случаев рентген-негативной пневмонии у детей в педиатрических отделениях города (Екатеринбург). Эксклюзивной, до конца не изученной проблемой в современном здравоохранении является течение беременности после органосохраняющей операции у пациенток с приращением плаценты. Свое исследование на эту тему представляют ученые и практикующие врачи из Тюмени. Коморбидному ожирению у детей с бронхиальной астмой и возможному влиянию жировой массы на тяжесть ее течения посвящена работа коллег из Орла.

В этом номере журнала затронуты и другие серьезные темы: гендерные особенности электрической гетерогенности миокарда у молодых алкоголизированных лиц (Ульяновск); использование радиоийодтерапии при диффузном токсическом зобе (Тюмень); лечение рецидива варикозной болезни после эндовенозной лазерной облитерации (команда ученых из Московской области и Сургута). Также описан редкий клинический случай лимфомы Беркитта с преимущественным поражением сердца из практики врача – сердечно-сосудистого хирурга (Сургут).

В разделе «Медико-биологические науки» опубликован обзор научной литературы о патогенетических факторах повреждения сердца при острой смертельной кровопотере и после оживления, где помимо сведений из научной литературы отражены результаты



собственных экспериментальных исследований (Москва). На стыке двух специальностей рассматривается вопрос об использовании современных технологий при коррекции андрогенетической алопеции, рассмотрен механизм действия плазмы крови, обогащенной тромбоцитами, для купирования ее проявлений (Казань). Другая обзорная статья коллег из Омска и Нижневартовска посвящена парадоксам реперфузии в практике критических состояний. В этом же разделе описаны результаты оригинального исследования авторов из Сургута о влиянии системной воспалительной реакции на развитие преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин. Завершает номер обзор современных научных данных по проблеме врожденного буллезного эпидермолиза у детей, сопровождаемый описанием клинического случая этой очень редкой генетической патологии (Сургут).

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

**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»

# ЭНДОМЕТРИОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**А. А. Гришкина, Н. В. Башмакова, Г. Н. Чистякова,  
И. И. Ремизова, О. А. Мелкозерова**

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

**Цель** – провести обзор научной литературы, посвященной проблеме эндометриоза, и определить предполагаемые этиологические факторы и механизмы формирования патологии. **Материал и методы.** Проанализированы актуальные научные публикации отечественных и зарубежных ученых о возможных причинах и механизмах формирования патологии у женщин с эндометриозом, размещенные в базах данных КиберЛенинка, Scopus и PubMed. **Результаты.** Эндометриоз формируется на фоне изменений гормональной регуляции, факторов местного иммунитета, а также молекулярных нарушений и снижает функцию репродуктивной системы. При этом определение причин эндометриоза и механизмов его формирования до сих пор проблематично и требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** эндометриоз, классификация, гормональная регуляция, матриксные металлопротеиназы.

**Шифр специальности:** 14.01.01 Акушерство и гинекология.

**Автор для переписки:** Гришкина Анастасия Александровна, e-mail: xumukyc.ru@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

8

Эндометриоз – широко распространенное гинекологическое заболевание, затрагивающее 6–10 % женской популяции. У женщин с хронической тазовой болью, бесплодием его частота достигает 35–50 % [1].

Несмотря на такую распространенность, связанные с этим существенные экономические затраты, а также ухудшение качества жизни, этиология эндометриоза остается в значительной степени неизвестной. Согласно данным научной литературы, эндометриоз является полиэтиологичным заболеванием. Основными условиями для его развития большинство исследователей считают метаболические, иммунологические

и генетические нарушения в организме женщины. При этом определение причин эндометриоза и механизмов его формирования до сих пор проблематично и требует дальнейшего изучения

**Цель** – провести обзор научной литературы, посвященной проблеме эндометриоза, и определить предполагаемые причины и механизмы формирования патологии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы актуальные научные публикации отечественных и зарубежных ученых в базах данных КиберЛенинка, Scopus, PubMed о возможных

# ENDOMETRIOSIS: CURRENT STATE OF THE ISSUE

**A. A. Grishkina, N. V. Bashmakova, G. N. Chistyakova,  
I. I. Remizova, O. A. Melkozerova**

Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

**The study aims** to analyze literature, devoted to the endometriosis and to define the alleged etiological factors and mechanisms for the pathology formation. **Material and methods.** The publications of Russian and foreign scientists from scientific databases such as CyberLeninka, Scopus, PubMed, were studied. Based on the analysis of the literature, possible causes and mechanisms of pathology formation in women with endometriosis are considered. **Results.** Endometriosis is formed in the presence of changes in hormonal regulation, factors of tissue immunity, and molecular disorders. This disease reduces the function of the reproductive system. At the same time, the problem of endometriosis with the determination of the causes and mechanisms of its formation remains unresolved and requires further study.

**Keywords:** endometriosis, classification, etiology, pathogenesis, hormonal regulation, matrix metalloproteinases.

**Code:** 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

**Corresponding Author:** Anastasia A. Grishkina, e-mail: xumukyc.ru@mail.ru

причинах и механизмах формирования патологии у женщин с эндометриозом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве этиологического фактора развития эндометриоидной болезни ряд авторов выделяют дискоординацию взаимодействия половых гормонов, местное воспаление и разобщение иммунологических процессов, при этом не установлено, является ли нарушение местного иммунитета причиной или следствием заболевания [2–4].

Современные исследования рассматривают в качестве этиологического фактора развития патологии стволовые клетки и генетическое происхождение заболевания [5–6]. Семейная история заболевания предполагает его генетический характер с возможным эпигенетическим влиянием факторов окружающей среды. Другие авторы демонстрируют связь эндометриоза с экологическими токсикантами, такими как фталаты, бисфенол А или органохлорированные загрязнители [7]. Некоторые исследователи объединяют эндометриоз с несколькими типами рака, аутоиммунными или сердечно-сосудистыми нарушениями, астмой, атопическим дерматитом, что предполагает необходимость выделения женщин, страдающих эндометриозом, в группы риска по развитию этих заболеваний [8].

Определение пусковых факторов нарушения молекулярных механизмов и дисрегуляции внутриклеточных сигнальных путей должно стать ключом к пониманию инициирования и прогрессирования эндометриоза. Более того, глубокое понимание причин и этапов развития патологии с учетом молекулярных нарушений может улучшить эффект лечения эндометриоза и уменьшить его побочные эффекты. Однако в патогенезе эндометриоза остается много неясных вопросов, и существующие на сегодняшний день теории, включая ретроградные менструации, нарушение иммунитета, целомическую метаплазию и метастатическое распространение, не дают исчерпывающих ответов на вопросы о формировании и прогрессировании эktopических очагов, которые имеют отличный от эутопического эндометрия рецептивный профиль [9].

В патогенезе генитального эндометриоза важную роль играет наличие локальной гиперэстрогенации, в развитии которой существенное значение имеет модификация метаболизма половых гормонов. По данным И. П. Зарубиной [10], при нарушении гормональной регуляции изменяется и внешний вид стенки матки: наблюдается миометрий с островками белесоватой ткани со спиралевидно закрученными волокнами, имеющими плотную консистенцию, между которыми находятся пучки гладкомышечной ткани. Участки аденоамиоза имеют вид очагов уплотнения в виде инфильтратов и мелкокистозных образований неоднородного строения без капсулы и четких границ. Иногда в толще миометрия обнаруживаются мелкие округлые полости диаметром от 0,2 до 0,5 мм с геморрагическим содержимым. Гистологически очаги аденоамиоза представлены эпителием и цитогенной стромой, идентичной эндометрию. Эндометриальные железы представлены мелкими прямыми железами; строма, окружающая железы, имеет цитогенный характер и состоит из фибробластов с вариабельным содержанием коллагеновых волокон, лимфоцитов, гистиоцитов и мелких тонкостенных кровеносных со-

судов. В очагах эндометриоза регистрируются нарушения микроциркуляции, застой в сосудах микроциркуляторного русла и полнокровие окружающей ткани миометрия, увеличение проницаемости сосудов с развитием отека и последующим возникновением декомпенсации и гипоксии ткани миометрия, что, в свою очередь, усугубляет перечисленные нарушения. При этом возникающая выраженная гипоксия миометрия частично компенсируется за счет неоангиогенеза.

В последнее время одним из наиболее перспективных подходов к диагностике и изучению основ возникновения и развития заболевания является анализ молекулярных процессов, происходящих в эутопическом эндометрии, в сопоставлении с клиническими особенностями заболевания и аналогичными процессами в эktopическом эндометрии.

Эстрогены повышают образование простогландинов E2 (PGE2) через фермент циклооксигеназы 2-го типа, широко представленный в строме эндометрия. Создается патологический замкнутый круг, объясняющий взаимосвязь пролиферативных и воспалительных процессов, характерных для эндометриоза. Это соответствует данным H. Rakhiла и соавт. [11], доказывающим, что изоформа циклооксигеназы-2 (COX-2) избыточно экспрессируется в эktopических очагах при эндометриозе, а PGE2, простогландин F2a (PGF2a) и другие специфические простагландины присутствуют в аномально высоких количествах в тканях матки женщин, страдающих длительными и обильными менструациями, дисменореей или эндометриозом. Также хорошо известно, что PGE2 и PGF2a в более высоких концентрациях обнаруживаются в перitoneальной жидкости пациентов с эндометриозом. В эндометрии (эутопическом и эktopическом) пациенток с эндометриозом также избыточно выражена экспрессия PGE2 и PGF2a, что связано, по-видимому, с повышенной экспрессией ферментов, таких как COX-2.

В 2000 г. G. R. Attia и соавт. [12] доказали, что 17-бета гидроксистероиддегидрогеназа типа 2 – фермент, который инактивирует превращение эстрадиола в эстрон, – экспрессируется в лютеиновой фазе в ответ на прогестерон в эутопическом эндометрии, но не в эktopических эндометриоидных очагах. Авторами установлено, что соотношение прогестероновых рецепторов типа B (PR-B) мРНК и уровня белка при эндометриозе значительно снижалось, тогда как изоформы прогестероновых рецепторов типа A (PR-A) обычно сохранялись на прежнем уровне. Согласно данным других зарубежных исследователей, эутопический эндометрий также проявляет аберрантную экспрессию генов в ответ на половые стероиды. Усиленная секреция прогестерона после овуляции требуется для снижения активности генов, связанных с репликацией ДНК, – механизма, посредством которого пролиферация эндометрия быстро останавливается в ранней секреторной фазе. Экспрессия маркеров генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, таких как proliferating cell nuclear antigen (PCNA), клеточный маркер пролиферации (Ki67), тимидинкиназа 1, белок cyclin E1 (CCNE1), белок OX (FOXO1) mitotic arrest deficient-like 1 protein (MAD2L1), в норме снижается в ранней секреторной фазе, но в той же фазе повышается у женщин, страдающих эндометриозом. Значительно увеличивается экспрессия антиапоптических генов, таких как белок B-клеточной лимфомы 2 (B-cell lymphoma 2 protein-bcl 2), и, напротив,

снижается экспрессия mitogen-induced gene 6 (MIG6), блокатора эпидермального фактора роста (EGF), что сигнализирует об отсутствии прогестеронового блока клеточной пролиферации [13]. Установлено, что прогестерон подавляет пролиферацию при помощи семейства регуляторов легких цепей ядерного фактора каппа, продуцируемых активированными В-клетками (NF- $\kappa$ B) в эндометрии. Эта сигнальная сеть вовлечена в патогенез эндометриоза в качестве основного механизма, ведущего к созданию и поддержанию эндометриозных очагов. При этом в зарубежных исследованиях акцентируется внимание на том, что белки NF- $\kappa$ B являются индукторами транскрипции и способны контролировать гены, связанные с пролиферацией клеток, адгезией, апоптозом и воспалением. Следовательно, резистентность к прогестерону приводит к увеличению активности NF- $\kappa$ B и местного воспаления. Эктопические очаги способствуют выработке цитокинов, которые увеличивают экспрессию NF- $\kappa$ B, тем самым снижая количество прогестероновых рецепторов, что приводит к усилению пролиферации при нарушении процессов дифференцировки. Другие цитокины также играют важную роль в развитии резистентности к прогестерону путем изменения рецепторов. Факторы некроза опухолей – (TNF)- $\alpha$  и интерлейкин (IL)-1  $\beta$  – непосредственно уменьшают уровень обеих изоформ рецепторов, возможно, посредством эпигенетических модификаций. Так, воздействие TNF- $\alpha$  вызывает метилирование изоформы PR-B в клетках эндометрия, что приводит к уменьшению экспрессии и увеличению отношения PR-A / PR-B.

В работе И. В. Пономаренко и соавт. [14] отмечено, что значительное внимание в настоящее время уделяется роли иммунной системы в развитии эндометриоза. У больных с эндометриоидными поражениями наблюдаются существенные изменения как местных факторов иммунитета, так и иммунологических компонентов в циркулирующей крови. Многочисленные исследования доказывают, что эндометриоз развивается на фоне нарушенного иммунного равновесия: Т-клеточного иммунодефицита, угнетения функции Т-супрессоров, активации гиперчувствительности замедленного типа, снижения активности Т-лимфоцитов при одновременной активации В-лимфоцитарной системы и снижении функции естественных киллеров.

G. Izumi и соавт. [15] отметили снижение цитотоксической функции в периферических и перитонеальных NK-клетках. Из-за уменьшенной цитотоксичности ретроградные клетки эндометрия сохраняются в брюшной полости, что приводит к развитию эндометриоза. Факторы, контролирующие функцию NK-клеток, изучены недостаточно, однако в нескольких исследованиях показано, что IL-6, IL-15 и трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 подавляют цитотоксическую активность NK-клеток [16]. Вместе с тем другие авторы указывают на увеличение при эндометриозе количества активированных NK-клеток в эндометрии [17].

Иммуногистохимические маркеры также играют важную роль в механизме формирования эндометриоза. В настоящее время установлено, что увеличение общего числа Т-лимфоцитов (CD3) в эндометрии можно рассматривать как показатель гиперреактивности иммунитета. В норме его содержание в эндометрии минимально, однако при эндометриозе данный маркер максимально возрастает в первой половине цикла, а затем постепенно снижается [18]. Однако это

не является достоверным признаком только эндометриоза: аналогичные изменения выявлены и при хроническом эндометрите, где наблюдается повышение CD3 на протяжении всего репродуктивного периода. В функционировании эндометрия участвуют и факторы гуморального иммунитета. Показателем гуморального иммунитета эндометрия является CD20 или В-лимфоцитарный антиген. В эуторическом эндометрии при эндометриозе имеет место увеличение активированных CD20, в отличие от очагов гетеротопического эндометрия, где определяется их снижение.

Нельзя не затронуть и вопросы неоангиогенеза при эндометриозе. В норме во второй фазе цикла экспрессия фактора ангиогенеза CD34 эндотелиоцитами в базальном слое и строме эндометрия относительно равномерна [17]. При эндометриозе ангиогенез был более выражен в эктопическом эндометрии по сравнению с эуторическим. Это подтверждено при исследовании биоптатов эндометриоидных гетеротопий, где была выявлена неравномерная экспрессия CD34 [18].

Комитет по практике Американского общества репродуктивной медицины установил, что сложное взаимодействие факторов гуморального и клеточного иммунитета влияет на рост и воспалительные изменения в эктопических эндометриальных очагах, а также на оогенез и реализацию fertильной функции. У женщин с эндометриозом в перитонеальной жидкости регистрируется высокая концентрация активированных макрофагов, простагландинов, IL-1, TNF и протеаз, что негативно влияет на ооцит, сперматозоиды и функции фалlopиевых труб. Повышенные уровни антител IgG и IgA (автоантитела к антигенам эндометрия) и увеличение количества лимфоцитов в слизистой эндометрия также считаются характерными признаками эндометриоза [19].

Нарушение циклических изменений слизистой или биохимические нарушения могут привести к дисфункции эндометрия. Так, в исследованиях C. Bulletti и соавт. [20] у женщин с эндометриозом были отмечены снижение экспрессии аув-интегрина (молекулы адгезии клеток) в эндометрии во время имплантации и очень низкий уровень фермента, участвующего в синтезе эндометриального лиганда для L-селектина (белка, который покрывает трофобласт на поверхности бластоцисты). Определение белка PTEN (Phosphatase and tensin homolog) также предлагается в качестве предиктора эффективной программы ЭКО у пациенток с наружным генитальным эндометриозом: его экспрессия у женщин с наступившей беременностью в 2 раза выше, чем у женщин с репродуктивными неудачами [21].

В очагах аденомиоза выявлены высокая пролиферативная активность и низкий уровень апоптоза стромальных и эпителиальных клеток, что по молекулярно-биологическим особенностям приближает их к гиперплазированному эндометрию. При эндометриозе провоспалительные реакции тесно взаимосвязаны с антиапоптотическими механизмами: повышением экспрессии антиапоптического гена Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) и снижением экспрессии тумор-супрессивного гена p53, который супрессирует пролиферацию генетически дефектных клеток и индуцирует апоптоз.

Положительные ассоциации между повышенными уровнями стресс-индуцированного фосфопроте-

ина (STIP1) и матричной металлопротеиназы (ММР) у женщин при эндометриозе/аденомиозе обнаружены H. S. Wang и соавт. [22]. STIP1 (Signal transducer and activator of transcription 1) представляет собой адаптерный белок, который координирует функции HSP70 (Heat shock protein 70) и HSP90 (Heat shock protein 90) в образовании белка. Повышенная экспрессия STIP1 отмечена в патогенезе злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, включая рак яичника и эндометрия [23]. Согласно научным литературным данным, STIP1 может стимулировать синтез ДНК и усиливать пролиферацию клеток. Было показано, что подавление экспрессии STIP1 в раковых клетках снижает способность опухоли к инвазии посредством подавления матриксных металлопротеиназ (ММР) [2].

Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, по мнению исследователей, также играет значительную роль в патогенезе эндометриоза. В научной литературе приводятся данные об увеличении уровня и активности ММР-9 в тканях, особенно на поздних стадиях заболевания, и росте концентрации ММР-9 в плазме и перitoneальной жидкости у пациентов с эндометриозом [24]. Считается, что STIP1 регулирует экспрессию ММР и повышает способность клеток эндометриоидных гетеротопий к инвазии в окружающие ткани. При аденомиозе как эпителиальные, так и стромальные клетки эktopических очагов интенсивно экспрессируют STIP1 и ММР9. В эутопическом эндометрии при иммуногистохимическом исследовании как в фазе пролиферации, так и в фазе секреции отмечались положительное иммуноокрашивание для STIP1 и почти отрицательное окрашивание для ММР9. При молекулярном исследовании тканевых ингибиторов металлопротеиназ TIMP3 и TIMP4 промоторные домены областей нескольких типов ММР2, ММР3, ММР7 были значительно изменены в пролиферирующих эндометриоидных очагах

по сравнению с эутопическим эндометрием женщин без эндометриоза. Кроме того, была обнаружена отрицательная корреляция между статусом метилирования ДНК области промотора и выраженностю транскрипции ММР2 [25].

В другом исследовании развития эндометриоза, проведенном L. Zhang и соавт. [26], показана роль индуцированного гипоксией фактора-1 альфа (HIF-1 $\alpha$ ), который контролирует ангиогенез и инвазию в ткани и участвует в распространении не только эндометриоза, но и опухолевого процесса. В условиях нормоксии HIF-1 $\alpha$  связывается белком фон Гиппеля – Линдау (VHL) и разрушается. В условиях гипоксии реакция гидроксилирования ингибируется, стабильность HIF-1 $\alpha$  повышается. Стабилизированный HIF-1 $\alpha$  попадает в ядро и инициирует транскрипцию генов-мишней. При этом сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и матричная металлопротеиназа 9 (ММР9) являются генами-мишнями HIF-1 $\alpha$ . Полученные данные свидетельствуют о повышении экспрессии HIF-1 $\alpha$ , VEGF и ММР9 в эktopическом эндометрии при эндометриозе. Все эти процессы происходят при снижении концентрации прогестерона.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный обзор характеризует эндометриоз как тяжелое заболевание, проявляющееся морфофункциональной перестройкой эутопического эндометрия, наличием очагов аденомиоза, резистентных к влиянию эндокринной и иммунной систем, и дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза, что негативно отражается на функционировании репродуктивной системы [27]. Этиология и механизмы формирования эндометриоза остаются до конца неясными и требуют дальнейшего изучения.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kvaskoff M., Mu F., Terry K. L. et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? // Hum Reprod. 2015. No. 21. P. 500–516.
2. Herington J. L., Bruner-Tran K. L., Lucas J. A., Osteen K. G. Immune Interactions in Endometriosis // Expert Rev Clin Immunol. 2011. No. 7 (5). P. 611–626.
3. Burney R. O., Giudice L. C. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis // Fertil Steril. 2012. No. 98 (3). P. 1010–1016.
4. Stilley J. A. W., Birt J. A., Sharpe-Timms K. L. Cellular and Molecular Basis for Endometriosis-Associated Infertility // Cell Tissue Res. 2012. No. 349 (3). P. 849–862.
5. Macer M. L., Taylor H. S. Endometriosis and Infertility: A review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-Associated Infertility // Obstet Gynecol Clin North Am. 2012. No. 39 (4). P. 535–549.
6. Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis-Associated Infertility: Aspects of Pathophysiological Mechanisms and Treatment Options // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2017. No. 96. P. 659–667.
7. Buck Louis G. M., Peterson C. M., Chen Z. et al. Bisphenol A and Phthalates and Endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study // Fertil Steril. 2013. No. 100 (1). P. 162–169.
8. Missmer S. A. Commentary: Endometriosis-Epidemiologic Considerations for a Potentially “High-Risk” Population // Int J Epidemiol. 2009. No. 38 (4). P. 1154–1155.

## REFERENCES

1. Kvaskoff M., Mu F., Terry K. L. et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? // Hum Reprod. 2015. No. 21. P. 500–516.
2. Herington J. L., Bruner-Tran K. L., Lucas J. A., Osteen K. G. Immune Interactions in Endometriosis // Expert Rev Clin Immunol. 2011. No. 7 (5). P. 611–626.
3. Burney R. O., Giudice L. C. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis // Fertil Steril. 2012. No. 98 (3). P. 1010–1016.
4. Stilley J. A. W., Birt J. A., Sharpe-Timms K. L. Cellular and Molecular Basis for Endometriosis-Associated Infertility // Cell Tissue Res. 2012. No. 349 (3). P. 849–862.
5. Macer M. L., Taylor H. S. Endometriosis and Infertility: A review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-Associated Infertility // Obstet Gynecol Clin North Am. 2012. No. 39 (4). P. 535–549.
6. Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis-Associated Infertility: Aspects of Pathophysiological Mechanisms and Treatment Options // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2017. No. 96. P. 659–667.
7. Buck Louis G. M., Peterson C. M., Chen Z. et al. Bisphenol A and Phthalates and Endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study // Fertil Steril. 2013. No. 100 (1). P. 162–169.
8. Missmer S. A. Commentary: Endometriosis – Epidemiologic Considerations for a Potentially “High-Risk” Population // Int J Epidemiol. 2009. No. 38 (4). P. 1154–1155.

9. Juhasz-Böss I., Fischer C., Lattrich C. et al. Endometrial Expression of Estrogen Receptor  $\beta$  and its Splice Variants in Patients with and without Endometriosis // Arch Gynecol Obstet. 2011. No. 284 (4). P. 885–891. DOI 10.1007/s00404-010-1768-7.
10. Зарубина И. П. Клинико-морфологическая характеристика изменений энтомического и эктопического эндометрия при аденомиозе // АГ-инфо. 2010. Т. 1. С. 14–19.
11. Rakhila H., Bourcier N., Akoum A., Pouliot M. Abnormal Expression of Prostaglandins E2 and F2a Receptors and Transporters in Patients with Endometriosis // Biomed Res Int. 2015. DOI 10.1155/2015/808146.
12. Attia G. R., Zeitoun K., Edwards D., Johns A., Carr B. R., Bulun S. E. Progesterone Receptor Isoform A but not B is Expressed in Endometriosis // J Clin Endocrinol Metab. 2000. No. 85 (8). P. 2897–2902.
13. Patel B. G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R. N. Progesterone Resistance in Endometriosis: Origins, Consequences and Interventions // Acta Obstet Gynecol Scand. 2017. No. 96. P. 623–632.
14. Пономаренко И. В., Конева О. А., Алтухова О. Б. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. 2016. № 19 (240). Вып. 35. С. 11–16.
15. Izumi G., Koga K., Takamura M., Makabe T., Satake E., Takeuchi A., Taguchi A., Urata Y., Fujii T., Osuga Y. Involvement of Immune Cells in the Pathogenesis of Endometriosis // J Obstet Gynaecol Res. 2018. No. 44 (2). P. 191–198.
16. Yu J. J., Sun H. T., Zhang Z. F. et al. IL15 Promotes Growth and Invasion of Endometrial Stromal Cells and Inhibits Killing Activity of NK Cells in Endometriosis // Reproduction. 2016. No. 152 (2). P. 151–160.
17. Арутюнян Н. А., Зуев В. М. Оценка эффективности иммуногистохимических методов в диагностике состояния эндометрия у женщин с маточной формой бесплодия // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9, № 1. С. 103–108.
18. Потапов В. А., Ивах В. И., Пащенко С. А., Куликовская Е. В. Оценка влияния комбинированного орального контрацептива Линдинет 20 на механизмы регуляции пролиферативных процессов при эндометриоидной болезни // Украин. мед. журн. 2012. № 5 (91). С. 78–83.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Endometriosis and Infertility // Fertil Steril. 2006. № 14. P. 156–160.
20. Bulletti C., Coccia M. E., Battistoni S., Borini A. Endometriosis and Infertility // J Assist Reprod Genet. 2010. No. 27 (8). P. 441–447.
21. Колотовкина А. В. Клинико-патогенетические подходы к реализации программы вспомогательных репродуктивных технологий у больных наружным генитальным эндометриозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016.
22. Wang H.-S., Tsai C.-L., Chang P.-Y., Chao A., Wu R.-C., Chen S.-H. et al. Positive Associations Between Upregulated Levels of Stress-Induced Phosphoprotein 1 and Matrix Metalloproteinase-9 in Endometriosis/Adenomyosis // PLoS ONE. 2018. No. 13 (1).
23. Tsai C. L., Chao A., Jung S. M., Tsai C. N., Lin C. Y., Chen S. H. et al. Stress-Induced Phosphoprotein-1 Maintains the Stability of JAK2 in Cancer Cells // Oncotarget. 2016. No. 7 (31). P. 50548–50563.
24. Gentles A. J., Newman A. M., Liu C. L., Bratman S. V., Feng W., Kim D. et al. The Prognostic Landscape of Genes and Infiltrating Immune Cells Across Human Cancers // Nature Medicine. 2015. No. 21 (8). P. 938–945.
25. Tang L., Xiang Y., Zhou Y., Mu J., Zai M., Xing Q., Zhao X., He L., Wang L., Dong X., Li Q. The DNA Methylation Status of Genes Encoding Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases in Endometriosis // Mol Reprod Dev. 2018. No. 85 (1). P. 17–25.
26. Zhang L., Xiong W., Xiong Y., Liu H., Li N., Du Y. et al. Intracellular Wnt/Beta-Catenin Signaling Underlying 17beta-Estradiol-Induced Matrix Metalloproteinase 9 Expression in Human Endometriosis // Biol Reprod. 2016. No. 94. P. 70.
27. Михнина Е. А., Давыдова Н. И., Эллиниди В. Н., Калинина Н. М. Особенности морфофункционального состояния эндометрия, местного и системного иммунитета женщин репродуктивного возраста при внутреннем эндометриозе (аденомиозе) и современные методы терапии // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. Т. LV, № 3. С. 78–84.
9. Juhasz-Böss I., Fischer C., Lattrich C. et al. Endometrial Expression of Estrogen Receptor  $\beta$  and its Splice Variants in Patients with and without Endometriosis // Arch Gynecol Obstet. 2011. No. 284 (4). P. 885–891. DOI 10.1007/s00404-010-1768-7.
10. Zarubina I. P. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika izmenenii eutopicheskogo i ektopicheskogo endometriia pri adenomioze // AG-info. 2010. Vol. 1. P. 14–19. (In Russian).
11. Rakhila H., Bourcier N., Akoum A., Pouliot M. Abnormal Expression of Prostaglandins E2 and F2a Receptors and Transporters in Patients with Endometriosis // Biomed Res Int. 2015. DOI 10.1155/2015/808146.
12. Attia G. R., Zeitoun K., Edwards D., Johns A., Carr B. R., Bulun S. E. Progesterone Receptor Isoform A but not B is Expressed in Endometriosis // J Clin Endocrinol Metab. 2000. No. 85 (8). P. 2897–2902.
13. Patel B. G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R. N. Progesterone Resistance in Endometriosis: Origins, Consequences and Interventions // Acta Obstet Gynecol Scand. 2017. No. 96. P. 623–632.
14. Пономаренко И. В., Конева О. А., Алтухова О. Б. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. 2016. № 19 (240). Iss. 35. P. 11–16. (In Russian).
15. Izumi G., Koga K., Takamura M., Makabe T., Satake E., Takeuchi A., Taguchi A., Urata Y., Fujii T., Osuga Y. Involvement of Immune Cells in the Pathogenesis of Endometriosis // J Obstet Gynaecol Res. 2018. No. 44 (2). P. 191–198.
16. Yu J. J., Sun H. T., Zhang Z. F. et al. IL15 Promotes Growth and Invasion of Endometrial Stromal Cells and Inhibits Killing Activity of NK Cells in Endometriosis // Reproduction. 2016. No. 152 (2). P. 151–160.
17. Arutyunyan N. A., Zuev V. M., Ischenko A. I., Bryunin D. V., Khokhlova I. D., Dzhibladze T. A. Evaluating the Efficiency of Immunohistochemical Methods in Diagnosis of Endometrial Status in Women with Uterine Infertility // Sovremennye tehnologii v medicine. 2017. Vol. 9, No. 1. P. 103–108. (In Russian).
18. Potapov V. A., Ivah V. I., Paschenko S. A., Kulikovskaya E. V. Estimation of Combined Oral Contraceptive Lindynette 20 Influence upon the Mechanisms of Proliferative Processes Regulation in Case of Endometriosis // Ukrainian Medical Journal. 2012. No. 5 (91). P. 78–83. (In Russian).
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Endometriosis and Infertility // Fertil Steril. 2006. No. 14. P. 156–160.
20. Bulletti C., Coccia M. E., Battistoni S., Borini A. Endometriosis and Infertility // J Assist Reprod Genet. 2010. No. 27 (8). P. 441–447.
21. Колотовкина А. В. Клинико-патогенетические подхобы к реализации программы вспомогательных репродуктивных технологий у больных наружным генитальным эндометриозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016.
22. Wang H.-S., Tsai C.-L., Chang P.-Y., Chao A., Wu R.-C., Chen S.-H. et al. Positive Associations Between Upregulated Levels of Stress-Induced Phosphoprotein 1 and Matrix Metalloproteinase-9 in Endometriosis/Adenomyosis // PLoS ONE. 2018. No. 13 (1).
23. Tsai C. L., Chao A., Jung S. M., Tsai C. N., Lin C. Y., Chen S. H. et al. Stress-Induced Phosphoprotein-1 Maintains the Stability of JAK2 in Cancer Cells // Oncotarget. 2016. No. 7 (31). P. 50548–50563.
24. Gentles A. J., Newman A. M., Liu C. L., Bratman S. V., Feng W., Kim D. et al. The Prognostic Landscape of Genes and Infiltrating Immune Cells Across Human Cancers // Nature Medicine. 2015. No. 21 (8). P. 938–945.
25. Tang L., Xiang Y., Zhou Y., Mu J., Zai M., Xing Q., Zhao X., He L., Wang L., Dong X., Li Q. The DNA Methylation Status of Genes Encoding Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases in Endometriosis // Mol Reprod Dev. 2018. No. 85 (1). P. 17–25.
26. Zhang L., Xiong W., Xiong Y., Liu H., Li N., Du Y. et al. Intracellular Wnt/Beta-Catenin Signaling Underlying 17beta-Estradiol-Induced Matrix Metalloproteinase 9 Expression in Human Endometriosis // Biol Reprod. 2016. No. 94. P. 70.
27. Михнина Е. А., Давыдова Н. И., Эллиниди В. Н., Калинина Н. М. Особенности морфофункционального состояния эндометрия, местного и системного иммунитета женщин репродуктивного возраста при внутреннем эндометриозе (аденомиозе) и современные методы терапии // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. Т. LV, № 3. С. 78–84. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Гришкина Анастасия Александровна** – врач-патологоанатом отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, аспирант, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

E-mail: xumukyc.ru@mail.ru

**Башмакова Надежда Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа, главный научный сотрудник, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

E-mail: dr@niiomm.ru

**Чистякова Гузель Нуховна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

E-mail: 7@niiomm.ru

**Ремизова Ирина Ивановна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

ORCID: 0000-0002-4238-4642; SPIN: 7222-4271.

E-mail: remizovaii@yandex.ru

**Мелкозерова Оксана Александровна** – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, руководитель научного отдела сохранения репродуктивной функции женщин, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

ORCID: 0000-0002-4090-0578.

E-mail: abolmed1@mail.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Anastasia A. Grishkina** – Pathologist, Postgraduate, Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia.

E-mail: xumukyc.ru@mail.ru

**Nadezhda V. Bashmakova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Chief Obstetrician-Gynaecologist of the Ural Federal District, Chief Researcher, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia.

E-mail: dr@niiomm.ru

**Guzel N. Chistyakova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia.

E-mail: 7@niiomm.ru

**Irina I. Remizova** – Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-4238-4642; SPIN: 7222-4271.

E-mail: remizovaii@yandex.ru

**Oksana A. Melkozerova** – Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Director for Academic Affairs, Head, Scientific Department for the Preservation of the Reproductive Function of Women, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-4090-0578.

E-mail: abolmed1@mail.ru

# КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ РЕНТГЕНОГРАММЕ

**С. А. Царькова, А. Н. Абдуллаев, Д. А. Суровцева**

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

**Цель** – установить вероятность ассоциации пневмонии вирусной этиологии с отсутствием инфильтративных изменений при рентгенографии легких среди случаев рентгенонегативной пневмонии в клинической практике.

**Материал и методы.** Проведен поиск вероятных критериев вирусной этиологии внебольничной пневмонии в базах данных PubMed и КиберЛенинка. Также проведено одномоментное исследование случаев рентгенонегативной пневмонии среди детей на основании анализа медицинской документации педиатрического отделения детской городской больницы г. Екатеринбурга. В исследовании были сформированы 2 группы: 20 детей с рентгенонегативной пневмонией ( $1,7 \pm 0,2$  лет); 18 детей с рентгенопозитивной внебольничной пневмонией ( $2,3 \pm 0,2$  лет). **Результаты.** На основании подсчета количества критериев пневмонии, не имеющей очага инфильтрации по данным рентгенографии, определен ряд достоверных признаков, характерных для вирусной этиологии внебольничной пневмонии: скучность данных при физикальном исследовании органов дыхания, отсутствие гнойной мокроты и выраженных провоспалительных изменений в анализах крови и непропорциональное увеличение ЧСС/ЧД. Предикторами заболевания служили анамнестические особенности: наличие гипотрофии, иммунодефицитных состояний и внутриутробного инфицирования у детей.

**Ключевые слова:** пневмония, вирусная инфекция, эмпирическая антибиотикотерапия, рентгенография, дети, ранний возраст.

**Шифр специальности:** 14.01.08 Педиатрия.

**Автор для переписки:** Царькова Софья Анатольевна, e-mail: tsarkova\_ugma@bk.ru

## ВВЕДЕНИЕ

В научном и клиническом медицинских сообществах дискутируется вопрос об основаниях введения определения «пневмония с нормальной рентгенологической картиной». В российских научных источниках

понятие рентгенонегативной внебольничной пневмонии (РНВП) встречается крайне редко, в зарубежной литературе значительная часть материалов по данной теме опубликована радиологами и педиатрами, работа-

# DIAGNOSTIC CRITERIA FOR VIRAL PNEUMONIA IN CHILDREN WITH NORMAL CHEST X-RAY

**S. A. Tsarkova, A. N. Abdullaev, D. A. Surovtseva**

Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russia

**The study aims** to establish the possible association of pneumonia of viral etiology with the absence of infiltrative changes in chest radiograph among cases of X-ray-negative pneumonia in clinical practice. **Material and methods.** The search for potential features of the viral etiology of community-acquired pneumonia in the PubMed and CyberLeninka databases is made. A simultaneous study of cases of X-ray-negative pneumonia among children based on the analysis of data from the pediatric department of the children's city hospital in the city of Yekaterinburg is carried out. Two groups were formed: 20 children with X-ray-negative pneumonia ( $1.7 \pm 0.2$  years), 18 children with a confirmatory X-ray of community-acquired pneumonia ( $2.3 \pm 0.2$  years). **Results.** Based on the calculation of features for pneumonia that does not have an infiltrate according to radiography, the number of accurate signs characteristic of the viral etiology of community-acquired pneumonia was determined. These signs are the limited data on physical examination of the respiratory system, the absence of purulent sputum and evident pro-inflammatory changes in blood tests, and a disproportionate increase in heart rate or breathing rate. Warning signs of the disease were anamnestic features that are the presence of malnutrition, immunodeficiency, and intrauterine infection in children.

**Keywords:** pneumonia, viral infection, empiric antimicrobial therapy, radiography, children, tender age.

**Code:** 14.01.08 Pediatrics.

**Corresponding Author:** Sofya A. Tsarkova, e-mail: tsarkova\_ugma@bk.ru

ющими в неотложных отделениях. Отсутствие инфильтративных изменений при подозрении на пневмонический процесс рассматривается как вероятный признак вирусной этиологии внебольничной пневмонии (ВП). Для проведения собственного анализа были выделены случаи РНВП из клинической практики среди детей раннего возраста педиатрического отделения детской городской больницы г. Екатеринбурга.

**Цель** – установить вероятность ассоциации пневмонии вирусной этиологии с отсутствием инфильтративных изменений при рентгенографии легких среди случаев рентгенонегативной пневмонии в клинической практике.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поставленная задача заключалась в поиске вероятных критериев вирусной этиологии ВП по данным мета-анализа исследований, посвященных клинико-лабораторным особенностям ВП различной этиологии. Выявленные критерии были соотнесены с реальной клинической практикой, чтобы клиницисты в случае диагностики РНВП или сомнений при расхождении физикальных и рентгенологических данных имели дополнительный набор признаков, который бы указал на целесообразность назначения антибактериальных препаратов в каждом конкретном случае. Учитывая организационные и финансовые причины ограничения использования исследований легких методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и компьютерной томографии (КТ), а также необходимость снижения лучевой нагрузки на детей, совершенствование алгоритма диагностики ВП для проведения эмпирической этиотропной терапии является актуальным. Поиск источников информации осуществлялся в базах данных PubMed (поисковые запросы: community-acquired pneumonia, viral pneumonia, pneumonia, infants and children, chest X-ray) и КиберЛенника (внебольничная пневмония, вирусная пневмония).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследователи отмечают актуализацию внимания к вопросам изучения и ведения ВП у детей в связи с патоморфозом нозологии внебольничных пневмоний [1], постепенной сменой долей разных возбудителей в этиологической структуре ВП, в частности увеличением частоты пневмоний у детей раннего возраста, обусловленных атипичными возбудителями [2]. С улучшением методов диагностики стала понятна значимая роль респираторных вирусов в возникновении ВП [3]. Это вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, аденоноавируса, метапневмовируса, коронавируса. Если раньше вирусы группы ОРВИ рассматривались как факторы, способствующие наслоению вторичной бактериальной пневмонии, то в современной медицине вирусная пневмония – это самостоятельное клиническое понятие, которое требует особой диагностики, лечения и предупреждения осложнений [4–5]. Так, по данным США, около 66 % детей в возрасте до 4 лет имеют вирусную природу ВП [2], в Китае эта цифра, согласно исследованию среди 1 500 детей с ВП в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, составляет 33,5 %: респираторно-синцитиальный вирус – 173 (11,5 %); аденоноавирус – 75 (5 %); вирус гриппа А – 61 (4,1 %); гриппа В – 51 (3,4 %); парагриппа типа 1 – 44 (2,9 %); парагриппа типа 2 – 47 (3,1 %); парагриппа типа 3 – 47 (3,1 %); метапневмовирус – 5 (0,3 %) [6]. Возможности этиологической диагностики ВП очень разнятся в зависимости от

уровня медицинской организации, и очень часто ПЦР на респираторные вирусы не входит в протоколы диагностики и лечения ВП в большей части медицинских учреждений. Поэтому крайне высока необходимость чувствительных диагностических критериев различной (бактериальной, вирусной, микоплазменной и др.) этиологии ВП, так как это позволит подобрать наиболее адекватную схему лечения в каждом конкретном случае, избежать нерационального назначения антибактериальных препаратов. Стоит обратить внимание на то, что ряд отечественных авторов отвергают понятие вирусной пневмонии ввиду различности морфологических проявлений поражения легочной ткани при данной этиологии в отличие от бактериальной пневмонии [7]. В то же время ВОЗ признает вирусы как важный этиологический фактор ВП [8], а в свете пандемии COVID-19 уже невозможно не учитывать вирусное поражение легких при эмпирической диагностике инфекций нижних дыхательных путей.

Отдельно выделяются проблема РНВП и различные гипотезы по поводу ее природы: диагностическая ошибка, несовершенство рентгенологического метода исследования, сниженная реактивность организма при наличии факторов риска (например, нейтропении, дегидратации, иных иммунодефицитных состояний) [9] либо вирусное происхождение пневмонического процесса [10], которое связывают с отсутствием морфологических изменений при проведении рентгенографии с вирусной этиологией ВП [11–13]. Однако стоит отметить, что подозрение на пневмонию при отсутствии соответствующей рентгенологической картины не является облигатным признаком вирусной пневмонии. Ряд авторов отмечают характерные для вирусной пневмонии анамнестические, клинические, лабораторные признаки, которые нужно учитывать при эмпирически назначаемом лечении пациентам с ВП [1, 14]. При поиске признаков, которые могли бы надежно указывать на вирусное происхождение легочного процесса, наибольшей диагностической ценностью обладали: ринорея, ранний возраст (до 1 года), иммунодефицитные состояния различного генеза в анамнезе, другие признаки ОРВИ [5]. Мета-анализ клинических признаков вирусной этиологии пневмонии показал достоверную разницу по частоте кашля: при вирусной этиологии ВП он встречался чаще у взрослых [15], у детей подобной тенденции не отмечено ни в одном исследовании.

Следует учитывать, что клинические признаки обладают относительной достоверностью и некоторые из них не подтверждаются в более надежных лабораторных исследованиях. Высокую диагностическую ценность имеет С-реактивный белок (СРБ): его уровень не превышает 20 мг/л при вирусной этиологии пневмонии, а промежуточные значения (до 50 мг/л) или повышение при повторном анализе могут указывать на бактериальную суперинфекцию. Уровни лейкоцитов (а именно их умеренный рост или нормальные показатели) и нейтрофилов (отсутствие сдвига формулы влево, в особенности нейтропения) могут рассматриваться как показатели атипичной пневмонии. Рентгенологические признаки, характерные для вирусной пневмонии, представлены двусторонними или диффузными инфильтратами, которые имеют интерстициальный характер [16–19]. Негативная рентгенологическая картина также рассматривается как признак вирусной пневмонии. По мнению рентгенологов,

определение на рентгенограмме интерстициальных инфильтратов требует большого опыта и может стать причиной как гипердиагностики, так и пропуска важного признака. Поэтому золотым стандартом в таких случаях будет являться КТ легких, что пока не всегда доступно в реальной клинической практике.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное исследование случаев РНВП на основании медицинской документации соматического педиатрического отделения детской городской больницы г. Екатеринбурга. Отбор детей в две группы проводился методом сплошной выборки: дети с РНВП и дети с наличием рентгенопозитивных изменений при ВП (РПВП). Критерий соответствия: возраст до 5 лет, клинико-лабораторный установленный диагноз ВП с отсутствием характерных рентгенологических изменений (группа РНВП) или их наличием (группа РПВП). Критерии исключения: возраст старше 5 лет. В рамках исследования не учитывалась этиологическая диагностика ВП в обеих группах, так как целью было выявление ассоциации отсутствия инфильтрации на рентгенограмме с другими признаками вирусной пневмонии, а не выявление отличия встречаемости этих признаков в зависимости от этиологии пневмонии.

Из медицинской документации фиксировались данные анамнеза, особенности клиники, данные общего анализа крови и рентгенологической картины. На основании анализа опубликованных исследований были выбраны следующие критерии вероятного вирусного происхождения пневмонии [10]:

1. Постепенное начало в отличие от внезапного появления симптомов.
2. Более низкая температура (субфебрилитет).
3. Отсутствие гнойной мокроты.
4. В анамнезе: иммуносупрессия, белково-энергетическая недостаточность (БЭН), внутриутробное инфицирование (ВУИ) [20].
5. Продромальная вирусная болезнь верхних дыхательных путей, сопутствующие симптомы гриппа, желудочно-кишечные симптомы.

6. Анамнез ВИЧ, трансплантации солидного органа или *трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)*, новообразования [21].
7. Тахикардия или тахипноэ, непропорциональные температуре.
8. Несоответствие повышения температуры уровню интоксикации (при нормальном соотношении: увеличение температуры тела на 1 °C = увеличение ЧСС на 10 уд/мин).
9. Сопутствующая инфекция верхних дыхательных путей, ринорея.
10. Несоответствие при обследовании легких физикальных данных уровню интоксикации.
11. Интерстициальные инфильтраты [22].
12. Пятнистое распределение интерстициальных инфильтратов [23].
13. Двусторонние инфильтраты [23].
14. Пневмониоподобный синдром с непримечательной рентгенографией грудной клетки [22].
15. Лейкопения, умеренный лейкоцитоз [16].
16. СРБ < 25 [17–18].
17. Нейтрофилы < 60 % (10 000 при лейкоцитозе > 15) [19].

В ходе исследования подсчитывалось количество критериев у каждого ребенка, частота конкретного критерия в группах. Было проведено сравнение по среднему числу критериев для каждой группы.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statisitca 10.0. В качестве меры усреднения данных выбрана медиана мерой размаха – 25-й и 75-й квартили (Me [Q25 : Q75]). Для достоверности различий между группами использовался U-критерий Манна – Уитни для количественных данных и F-критерий Фишера – для качественных [24]. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследовании были сформированы 2 группы: 20 детей с РНВП (средний возраст –  $1,7 \pm 0,2$  лет; 9 мальчиков и 11 девочек); 18 детей с РПВП (средний возраст –  $2,3 \pm 0,2$  года; 10 мальчиков и 8 девочек). Результаты сопоставления случаев ВП в обеих группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Распределение критериев вирусной этиологии пневмонии между группами, абс.

Признак	РНВП (n = 20)	РПВП (n = 18)	p
<b>Анамнез</b>			
Постепенное начало, в отличие от внезапного появления симптомов	9	9	> 0,05 *
Более низкая температура (субфебрилитет)	4	1	< 0,05 *
Отсутствие гнойной мокроты	10	3	< 0,05 *
История иммуносупрессии, ВУИ, БЭН	5	2	> 0,05 *
Продромальная вирусная болезнь верхних дыхательных путей, сопутствующие симптомы гриппа или желудочно-кишечные симптомы	7	7	> 0,05 *
Анамнез ВИЧ, трансплантации солидного органа или гемопоэтической трансплантации, новообразования	1	0	> 0,05 *
<b>Клинические признаки</b>			
Тахикардия или тахипноэ непропорциональны температуре. Высыпание	12	1	< 0,05 *

Повышение температуры, непропорционально низкое для уровня интоксикации	2	1	> 0,05 *
Сопутствующая инфекция верхних дыхательных путей, в т. ч. ринорея	13	11	> 0,05 *
Недостаток физикальных данных при обследовании легких, непропорционально уровню интоксикации	9	1	< 0,05 *

**Рентгенологическая картина**

Интерстициальные инфильтраты	-	-	-
Пятнистое распределение интерстициальных инфильтратов	-	-	-
Двусторонние инфильтраты	-	3	> 0,05 *
Пневмониеподобный синдром с непримечательной рентгенографией грудной клетки	20	-	< 0,05 *

**Лабораторные признаки**

Лейкопения, умеренный лейкоцитоз	10	11	> 0,05 *
СРБ < 25	10	13	> 0,05 *
Нейтрофилов > 60 % (10 000 при лейкоцитозе < 15)	4	8	> 0,05 *
Критериев в среднем, Me [Q25 : Q75]	7 [5,0 : 8,5]	4,5 [3,0 : 6,0]	< 0,5 **

Примечание: \* – F-критерий Фишера; \*\* – метод Манна – Уитни.

При анализе представленных в таблице 1 данных обращает на себя внимание тот факт, что как для РНВП, так и для РПВП в равной степени характерны признаки предшествующей острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), а клиника пневмонии имела постепенное развитие в равном числе случаев. Отличительным признаком для группы РПВП стало наличие скудной клиники для пневмонического процесса: отсутствие гнойной мокроты и субфебрильные цифры температуры тела. Клинически РНВП выделялась отсутствием прямой корреляции между цифрами температуры тела и частоты сердечных сокращений, скучностью объективных данных при физикальном обследовании органов дыхательной системы, а разница в уровне лихорадки на амбулаторном этапе нивелировалась при осмотре во время госпитализации. Ринорея, которую ряд авторов считают достаточно надежным признаком вирусного происхождения пневмонии (или вирусно-бактериального микста), встречалась более чем в половине случаев среди обеих групп. Рентгенологическая картина РПВП была не характерна для вирусной пневмонии, только в 3 случаях наблюдались двусторонние инфильтраты. РНВП сочеталась с наличием усиления сосудистого рисунка при отсутствии характерной для пневмонии инфильтрации легочной ткани. Со стороны лабораторных признаков отмечено, что практически половина детей обеих групп не имели выраженных провоспалительных изменений, но нормальное или сниженное число нейтрофилов в 2 раза чаще встречалось у детей с наличием рентгенологической картины пневмонии.

При сопоставлении среднего числа признаков вирусной пневмонии в группах была получена достоверная разница их преобладания у детей с РНВП. Стоит отметить, что в группе РНВП всегда имелся как минимум один общий критерий: отсутствие инфильтрации легочной ткани на рентгенограмме. Поэтому

отличия по частоте встречаемости диагностических признаков вирусной пневмонии минимальны, но при качественном анализе различия имеются по нескольким признакам.

Для понимания вероятного сниженного ответа со стороны иммунной системы, возможной предрасположенности к возникновению вирусной пневмонии в раннем возрасте был проведен анализ фоновой и сопутствующей патологий (табл. 2).

Как следует из представленных результатов (табл. 2), дети с РНВП характеризовались большей частотой наличия фоновой патологии (в 2 раза) и особенностями ее структуры.

Отмечались состояния, для которых вероятно формирование иммунодефицитных состояний или неадекватного иммунного ответа: тимомегалия III степени и один случай гипоплазии тимуса; белково-энергетическая недостаточность (БЭН) II степени; наличие контакта по ВИЧ или персистирующая герпетическая инфекция. Снижения реактивности, воспалительного и пролиферативного потенциала можно было ожидать у детей с анемией, последствиями перинатального поражения и наличием органической патологии ЦНС, врожденных пороков сердца (в том числе в 1 случае в составе синдрома Дауна).

При анализе перенесенной инфекции по большей части все дети имели различные формы ОРВИ в обеих группах. Для трех детей из группы РНВП было характерно наличие рецидивирующих обструктивных бронхитов, один ребенок из группы РПВП был с рецидивирующими случаями стенозирующего ларинготрахеита. В истории болезни одного ребенка отмечены перенесенные обструктивные бронхиты, цитомегаловирусная инфекция и туберкулез внутригрудных лимфоузлов, однако при этом фоновой патологии, которая бы могла объяснить такую подверженность ребенка респираторным инфекциям различной этиологии, обнаружено не было.

## Фоновая патология у исследуемых детей, абс.

Признак	РНВП (n = 20), чел.	РПВП (n = 18), чел.
Фоновая патология, всего*, в т. ч.:	10	5
гипотрофия	1	1
тимомегалия, гипоплазия тимуса	3	-
анемия	3	2
заболевания с судорожным синдромом, задержка НПР, последствия ППЦНС	4	1
врожденный порок сердца	3	-
перинатальный контакт по ВИЧ, вирусным гепатитам, ВУИ	2	1

Примечание: \* – у одного ребенка были случаи полиморбидности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отличительными признаками РНВП являются отсутствие гнойной мокроты и непропорциональное увеличение ЧСС/ЧД на фоне симптомов ОРВИ и слабо выраженных воспалительных изменений в лабораторных данных в половине случаев. Надежность такого признака, как отсутствие инфильтрации при рентгенографии легких, кажется сомнительной для диагностики вирусной ВП, но позволяет отказаться от использования антибиотиков на раннем этапе. Актуальным

в данном случае является проведение дифференциальной диагностики заболеваний пневмонией, бронхитом или бронхиолитом. Для определения лучшей тактики лечения целесообразно проведение тщательного мониторинга состояния ребенка, использование дополнительных тестов: ПЦР, иммуноферментного анализа (ИФА), определение прокальцитонина.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Cevey-Macherel M., Galetto-Lacour A., Gervaix A., Siegrist C. A., Bille J., Bescher-Ninet B., Kaiser L., Krahnenbuhl J. D., Gehri M. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children Based on WHO Clinical Guidelines // European Journal of Pediatrics. 2009. No. 168 (12). P. 1429–1436.
- Jain S., Williams D. J., Arnold S. R., Ampofo K., Bramley A. M. et. al; CDC EPIC Study Team. Community-acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children // New England Journal of Medicine. 2015. No. 372 (9). P. 835–845.
- García-García M. L., Calvo C., Pozo F., Villadangos P. A., Pérez-Breña P., Casas I. Spectrum of Respiratory Viruses in Children with Community-Acquired Pneumonia // Pediatric Infectious Disease Journal. 2012. No. 31 (8). P. 808–813.
- Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L. C., Murdoch D. R. Viral Pneumonia // Lancet. 2011. No. 377 (9773). P. 1264–1275.
- Rao S., Nyquist A.C. Respiratory Viruses and their Impact in Healthcare// Current Opinion in Infectious Diseases. 2014. No. 27 (4). P. 342–347.
- Oumei H., Xuefeng W., Jianping L., Kunling S., Rong M., Zhenze C. et al. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in 1500 Hospitalized Children // Journal of Medical Virology. 2018. No. 90 (3). P. 421–428.
- Малахов А. Б., Зинкевич А. П., Алискандиев А. М., Дронов И. А., Анджель А. Е., Коваленко И. В., Арсланова А. Ю., Денисова В. Д. Внебольничная пневмония у детей: алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии // Практич. пульмонология. 2019. № 2. С. 18–26.
- Всемирная организация здравоохранения: пневмония. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> (дата обращения: 02.05.2020).
- Self W. H., Courtney D. M., McNaughton C. D., Wunderink R. G., Kline J. A. High Discordance of Chest X-Ray and Computed Tomography for Detection of Pulmonary Opacities in ED Patients:

## REFERENCES

- Cevey-Macherel M., Galetto-Lacour A., Gervaix A., Siegrist C. A., Bille J., Bescher-Ninet B., Kaiser L., Krahnenbuhl J. D., Gehri M. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children Based on WHO Clinical Guidelines // European Journal of Pediatrics. 2009. No. 168 (12). P. 1429–1436.
- Jain S., Williams D. J., Arnold S. R., Ampofo K., Bramley A. M. et. al; CDC EPIC Study Team. Community-acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children // New England Journal of Medicine. 2015. No. 372 (9). P. 835–845.
- García-García M. L., Calvo C., Pozo F., Villadangos P. A., Pérez-Breña P., Casas I. Spectrum of Respiratory Viruses in Children with Community-Acquired Pneumonia // Pediatric Infectious Disease Journal. 2012. No. 31 (8). P. 808–813.
- Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L. C., Murdoch D. R. Viral Pneumonia // Lancet. 2011. No. 377 (9773). P. 1264–1275.
- Rao S., Nyquist A. C. Respiratory Viruses and their Impact in Healthcare // Current Opinion in Infectious Diseases. 2014. No. 27 (4). P. 342–347.
- Oumei H., Xuefeng W., Jianping L., Kunling S., Rong M., Zhenze C. et al. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in 1500 Hospitalized Children // Journal of Medical Virology. 2018. No. 90 (3). P. 421–428.
- Malakhov A. B., Zinkevich A. P., Aliskandiev A. M., Dronov I. A., Andzhel A. E., Kovalenko I. V., Arslanova A. Yu., Denisova V. D. // Community-Acquired Pneumonia in Children: Diagnostic Algorithms and Antibiotic Therapy // Practical Pulmonology. 2019. No. 2. P. 18–26. (In Russian).
- Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniia: pnevmoniia. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> (accessed: 02.05.2020). (In Russian).
- Self W. H., Courtney D. M., McNaughton C. D., Wunderink R. G., Kline J. A. High Discordance of Chest X-Ray and Computed Tomography for Detection of Pulmonary Opacities in ED Patients:

## Оригинальные исследования

- Implications for Diagnosing Pneumonia // American Journal of Emergency Medicine. 2013. No. 31 (2). P. 401–405.
10. Freeman A. M., Leigh, Jr. T. R. Viral Pneumonia // StatPearls : StatPearls Publishing LLS ; 28 Apr, 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513286/> (дата обращения: 01.05.2020).
  11. Hyun J. K., Lim S., Choe J., Choi S., Sung H., Do K. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia // RadioGraphics. 2018. No. 3 (38). P. 719–739.
  12. Oh W. S., Heo S. T., Kim S. H., Choi W. J., Han M. G., Kim J. Y. Plasma Exchange and Ribavirin for Rapidly Progressive Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome // International Journal of Infectious Diseases. 2014. No. 18. P. 84–86.
  13. Dominguez R., Rivero H., Gaisie G., Talmachoff P., Amortegui A., Young L. W. Neonatal Herpes Simplex Pneumonia: Radiographic Findings // Radiology. 1984. No. 153 (2). P. 395–399.
  14. Franquet T. Imaging of Pulmonary Viral Pneumonia// Radiology. 2011. No. 260 (1). P. 18–39.
  15. Huijskens E. G. W., Koopmans M., Palmen F. M. H., van Erkel A. J. M., Mulder P. G. H., Rossen J. W. A. The Value of Signs and Symptoms in Differentiating Between Bacterial, Viral and Mixed Aetiology in Patients with Community-Acquired Pneumonia // Journal of Medical Microbiology. 2014. No. 63 (Pt. 3). P. 441–452.
  16. Elemaid M. A., Rushton S. P., Thomas M. F., Spencer D. A., Gennery A. R., Clark J. E. Utility of Inflammatory Markers in Predicting the Aetiology of Pneumonia in Children // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2014. No. 79 (4). P. 458–462.
  17. Thomas J., Pociute A., Kevalas R., Malinauskas M., Jankauskaite L. Blood Biomarkers Differentiating Viral Versus Bacterial Pneumonia Aetiology: a Literature Review // Italian Journal of Pediatrics. 2020. No. 46 (1). URL: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-020-0770-3#citeas> (дата обращения: 02.05.2020).
  18. Hoshina T., Nanishi E., Kanno S., Nishio H., Kusuvara K., Hara T. The Utility of Biomarkers in Differentiating Bacterial from Non-Bacterial Lower Respiratory Tract Infection in Hospitalized Children: Difference of the Diagnostic Performance Between Acute Pneumonia and Bronchitis // Journal of Infection and Chemotherapy. 2014. No. 20 (10). P. 616–620.
  19. Bhuiyan M. U., Blyth C. C., West R., Lang J. et al. Combination of Clinical Symptoms and Blood Biomarkers Can Improve Discrimination between Bacterial or Viral Community-Acquired Pneumonia in Children // BMC Pulmonary Medicine. 2019. No. 19 (1). URL: <https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-019-0835-5> (дата обращения: 02.05.2020).
  20. Neuman M. I., Graham D., Bachur R. Variation in the Use of Chest Radiography for Pneumonia in Pediatric Emergency Departments // Pediatric Emergency Care. 2011. No. 27 (7). P. 606–610.
  21. Ison M. G., Michaels M. G. RNA Respiratory Viral Infections in Solid Organ Transplant Recipients // American Journal of Transplantation. 2009. No. 9. P. 166–172.
  22. O'Grady K. F., Torzillo P. J., Frawley K., Chang A. B. The Radiological Diagnosis of Pneumonia in Children // Pneumonia. 2014. No. 5. P. 38–51.
  23. Guo W., Wang J., Sheng M., Zhou M., Fang L. Radiological Findings in 210 Paediatric Patients with Viral Pneumonia: a Retrospective Case Study // The British Journal of Radiology. 2012. No. 85 (1018). P. 1385–1389.
  24. Glantz S. A. Primer of Biostatistics, 7th Edition. New York City, NY: McGraw Hill Professional, 2011. 320 p.

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Implications for Diagnosing Pneumonia // American Journal of Emergency Medicine. 2013. No. 31 (2). P. 401–405.
10. Freeman A. M., Leigh, Jr. T. R. Viral Pneumonia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513286/> (accessed: 01.05.2020).
  11. Hyun J. K., Lim S., Choe J., Choi S., Sung H., Do K. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia // RadioGraphics. 2018. No. 3 (38). P. 719–739.
  12. Oh W. S., Heo S. T., Kim S. H., Choi W. J., Han M. G., Kim J. Y. Plasma Exchange and Ribavirin for Rapidly Progressive Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome // International Journal of Infectious Diseases. 2014. No. 18. P. 84–86.
  13. Dominguez R., Rivero H., Gaisie G., Talmachoff P., Amortegui A., Young L. W. Neonatal Herpes Simplex Pneumonia: Radiographic Findings // Radiology. 1984. No. 153 (2). P. 395–399.
  14. Franquet T. Imaging of Pulmonary Viral Pneumonia// Radiology. 2011. No. 260 (1). P. 18–39.
  15. Huijskens E. G. W., Koopmans M., Palmen F. M. H., van Erkel A. J. M., Mulder P. G. H., Rossen J. W. A. The Value of Signs and Symptoms in Differentiating Between Bacterial, Viral and Mixed Aetiology in Patients with Community-Acquired Pneumonia // Journal of Medical Microbiology. 2014. No. 63 (Pt. 3). P. 441–452.
  16. Elemaid M. A., Rushton S. P., Thomas M. F., Spencer D. A., Gennery A. R., Clark J. E. Utility of Inflammatory Markers in Predicting the Aetiology of Pneumonia in Children // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2014. No. 79 (4). P. 458–462.
  17. Thomas J., Pociute A., Kevalas R., Malinauskas M., Jankauskaite L. Blood Biomarkers Differentiating Viral Versus Bacterial Pneumonia Aetiology: a Literature Review // Italian Journal of Pediatrics. 2020. No. 46 (1). URL: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-020-0770-3#citeas> (accessed: 02.05.2020).
  18. Hoshina T., Nanishi E., Kanno S., Nishio H., Kusuvara K., Hara T. The Utility of Biomarkers in Differentiating Bacterial from Non-Bacterial Lower Respiratory Tract Infection in Hospitalized Children: Difference of the Diagnostic Performance Between Acute Pneumonia and Bronchitis // Journal of Infection and Chemotherapy. 2014. No. 20 (10). P. 616–620.
  19. Bhuiyan M. U., Blyth C. C., West R., Lang J. et al. Combination of Clinical Symptoms and Blood Biomarkers Can Improve Discrimination between Bacterial or Viral Community-Acquired Pneumonia in Children // BMC Pulmonary Medicine. 2019. No. 19 (1). URL: <https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-019-0835-5> (accessed: 02.05.2020).
  20. Neuman M. I., Graham D., Bachur R. Variation in the Use of Chest Radiography for Pneumonia in Pediatric Emergency Departments // Pediatric Emergency Care. 2011. No. 27 (7). P. 606–610.
  21. Ison M. G., Michaels M. G. RNA Respiratory Viral Infections in Solid Organ Transplant Recipients // American Journal of Transplantation. 2009. No. 9. P. 166–172.
  22. O'Grady K. F., Torzillo P. J., Frawley K., Chang A. B. The Radiological Diagnosis of Pneumonia in Children // Pneumonia. 2014. No. 5. P. 38–51.
  23. Guo W., Wang J., Sheng M., Zhou M., Fang L. Radiological Findings in 210 Paediatric Patients with Viral Pneumonia: a Retrospective Case Study // The British Journal of Radiology. 2012. No. 85 (1018). P. 1385–1389.
  24. Glantz S. A. Primer of Biostatistics, 7th ed. New York City. NY : McGraw Hill Professional, 2011. 320 p.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Царькова Софья Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

ORCID: 0000-0003-4588-5909; SPIN: 8649-9681.

E-mail: tsarkova\_ugma@bk.ru

**Абдуллаев Александр Низаминович** – врач-ординатор, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

ORCID: 0000-0003-0069-9512; SPIN: 5431-0140.

E-mail: alexandrabdul@yandex.ru

**Суровцева Дарья Александровна** – врач-ординатор, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

ORCID: 0000-0002-3696-1132.

E-mail: surovceva.darya.med@gmail.com

**ABOUT THE AUTHORS**

**Sofya A. Tsarkova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics FPK and PP, Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

ORCID: 0000-0003-4588-5909; SPIN: 8649-9681.

E-mail: tsarkova\_ugma@bk.ru

**Aleksandr N. Abdullaev** – Resident Doctor, Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

ORCID: 0000-0003-0069-9512; SPIN: 5431-0140.

E-mail: alexandrabdul@yandex.ru

**Daria A. Surovtseva** – Resident Doctor, Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-3696-1132.

E-mail: surovceva.darya.med@gmail.com

# ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ ПРИРАЩЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

**R. N. Марченко<sup>1,2</sup>, И. И. Кукарская<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Тюмень, Россия

<sup>2</sup>Перинатальный центр, Тюмень, Россия

**Цель** – оценить течение повторной беременности у пациенток с приращением плаценты после эмболизации маточных артерий и интраоперационной остановки кровотечения. **Материал и методы.** Проведен проспективный многофакторный анализ 117 индивидуальных карт беременных с одноглодной беременностью, закончившейся родами или внезапным прерыванием беременности. I группа (основная) представлена женщинами ( $n = 106$ ) с одноглодной беременностью, которым в связи с приращением плаценты проведена эмболизация маточных артерий. Группа II ( $n = 10$ ) состояла из женщин, которым в послеродовом периоде для остановки кровотечения применяли хирургический гемостаз без экстирпации матки. На втором этапе проведена оценка репродуктивной функции и течения повторной беременности у женщин, перенесших эмболизацию маточных артерий. **Результаты.** Подготовка к повторной беременности пациенток с приращением плаценты и эмболизацией маточных артерий в анамнезе позволяет сохранить детородную функцию без существенных осложнений.

**Ключевые слова:** приращение плаценты, эмболизация маточных артерий, интраоперационная остановка кровотечения.

**Шифр специальности:** 14.01.01 Акушерство и гинекология.

**Автор для переписки:** Марченко Роман Николаевич, e-mail: vrach08@rambler.ru

21

## ВВЕДЕНИЕ

Приращение плаценты является весьма актуальной проблемой современной медицины [1–3]. Гистерэктомия, несмотря на значимость такого способа лечения в истории медицины и его применение в течение полу-

тора столетий, используется все реже [4–6]. В настоящее время большое внимание уделяется органосохраняющим методикам, способствующим сохранению репродуктивной функции и меньшей травматизации женщин

# COURSE OF PREGNANCY IN PATIENTS AFTER ORGAN-PRESERVING SURGERY FOR PLACENTA ACCRETA

**R. N. Marchenko<sup>1,2</sup>, I. I. Kukarskaya<sup>1,2</sup>**

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

<sup>2</sup> Perinatal Center, Tyumen, Russia

**The study aims** to assess the course of pregnancy in patients with placenta accreta after uterine artery embolization and intraoperative bleeding control. **Material and methods.** In the course of the work, a prospective multivariate analysis of 117 medical histories of pregnant women with a single child pregnancy that ended in childbirth or abortion is made. Group I (main) includes women ( $n = 106$ ) with a singleton pregnancy, who had uterine artery embolization due to placenta accreta. Group II ( $n = 10$ ) consists of women who in the postpartum period underwent surgical hemostasis without hysterectomy to stop bleeding. Reproductive function in women who underwent uterine artery embolization is studied. **Results.** Preparation for consecutive pregnancy in patients with a history of placenta accreta and uterine artery embolization allows preserving reproductive function without significant complications.

**Keywords:** placenta accreta, uterine artery embolization, intraoperative bleeding control.

**Code:** 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

**Corresponding Author:** Roman N. Marchenko, e-mail: vrach08@rambler.ru

[7–8]. По мнению исследователей, у пациенток с аномалиями прикрепления плаценты временная эмболизация маточных артерий при оперативном абдоминальном родоразрешении достоверно улучшает течение интраоперационного периода и снижает инвалидизацию [9–10]. В то же время данные о течении повторной беременности у пациенток с приращением плаценты и органосохраняющими методиками остановки кровотечения в анамнезе в специальной научной литературе немногочисленны и весьма разрознены.

**Цель** – оценка течения повторной беременности у пациенток с приращением плаценты после эмболизации маточных артерий и интраоперационной остановки кровотечения в анамнезе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен проспективный многофакторный анализ 117 индивидуальных карт беременных с одноплодной беременностью, закончившейся родами или внезапным прерыванием беременности, за период с 2005 по 2020 год. Группу I (основную) составили женщины ( $n = 106$ , средний возраст 29 (26; 33) лет) с одноплодной беременностью, которым в связи с приращением плаценты проводили эмболизацию маточных артерий. Группа II ( $n = 10$ , средний возраст 28 (25; 32) лет) состояла из женщин, которым в послеродовом периоде для остановки кровотечения применяли хирургический гемостаз без экстирпации матки и эмболизации маточных артерий.

Вторым этапом исследования являлось изучение репродуктивной функции пациенток после приращения плаценты и проведения гемостаза в анамнезе (эмболизации маточных артерий или проведения хирургического и медикаментозного гемостаза без экстирпации матки).

Критериями включения больных в исследование были: впервые развившееся приращение плаценты; возраст от 20 до 35 лет; отсутствие на момент включения, а также на протяжении всего исследования тяжелых сопутствующих терапевтических, инфекционных, иммунологических и хирургических заболеваний и/или осложнений; гомозиготный физиологический набор здоровых генов системы гемостаза; способность пациенток к адекватному длительному сотрудничеству в процессе клинического исследования. Критерии исключения: наступление многоплодной беременности; тяжелая болезнь и необходимость назначения гормональной терапии; отказ пациентки от дальнейшего наблюдения. Перед включением в исследование получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Форма информированного согласия и само исследование одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

После оперативного родоразрешения всем пациенткам проводились реабилитационные мероприятия, направленные на стимуляцию процессов регене-

рации, коррекцию сопутствующей патологии и гормональных нарушений.

Все женщины были разделены на подгруппы ( $I_1$  и  $I_2$ ,  $II_1$  и  $II_2$ ) в зависимости от наличия или отсутствия повторной беременности. В результате, не ранее чем через 12 месяцев после оперативного родоразрешения, было зафиксировано наступление повторной беременности у 37 пациенток группы I и 4 пациенток группы II, составивших подгруппы  $I_1$  и  $II_1$  соответственно.

Исследование показателей крови проведено на автоматических гематологических анализаторах («Cell-Dyn Ruby», Abbott, США или «XE-2100», Sysmex, Япония). Ультразвуковая диагностика проводилась на протяжении всей беременности согласно стандартам с использованием ультразвуковых аппаратов фирмы «Toshiba-SSH 140A» (Япония), «Acuson 128 XP/10» (Япония), «Voluson E6» (США) с применением трансвагинального датчика PVF-621VT с частотой 7.5 MHz (для диагностики на ранних сроках) и абдоминального датчика PVF-375MT с частотой 3.75 MHz (для диагностики на более поздних сроках). Это позволило в динамике оценить длину и состояние шейки матки, функциональные изменения плаценты, состояние плода.

Размер клинической выборки определяли по стандартизованной формуле F. Lopez-Jimenez [16]. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм ( $\sigma$ ). Для определения формы распределения показателей использовались методы построения гистограмм и частотного анализа. Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения хотя бы по одному из способов определения, представляли в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха (25-я и 75-я перцентиль). При сравнении количественных признаков двух совокупностей несвязанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Манна – Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критический уровень значимости статистических гипотез принимали равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95 %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лабораторное обследование женщин второго этапа исследования (из условий гестации после перенесенной эмболизации маточной артерии в предыдущую беременность) для определения функционального состояния органов и систем включало в себя оценку общего и биохимического анализов крови. Уровень гемоглобина находился в пределах 100 г/л в обеих исследуемых подгруппах, статистически значимых различий в обнаружено не было (табл. 1).

Таблица 1

### Оценка степени тяжести анемии у пациенток

Группы исследования	Анемия легкой степени	Анемия средней степени	Анемия тяжелой степени
Подгруппа $I_1$ ( $n = 37$ )	9 (24,3 %)	3 (8,1 %)	-
Подгруппа $II_1$ ( $n = 4$ )	2 (50,0 %)	-	-

Всем пациенткам, у которых была диагностирована железодефицитная анемия, проводилась антианемическая терапия препаратами железа с минимальной длительностью 6 месяцев.

В то же время в подгруппах у обследованных пациенток была отмечена умеренная тенденция к снижению уровня эритроцитов в III триместре настоящей беременности, что расценено как допустимая норма. Статистически значимых изменений показателей уровня глюкозы, общего и непрямого билирубина, АСТ и АЛТ плазмы крови на протяжении всей

беременности в подгруппах сравнения не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При анализе течения беременности было установлено, что угроза самопроизвольного выкидыша в подгруппе I<sub>1</sub> в I триместре встречалась у 4 (10,8 %), во II триместре – у 3 (8,1 %) пациенток, истмико-цервикальная недостаточность была диагностирована у 2 пациенток. В подгруппе II<sub>1</sub> у 1 пациентки (25 %) была отмечена угроза самопроизвольного выкидыша в I триместре (табл. 2).

Таблица 2

#### Осложнения беременности у обследуемых женщин

Группа исследования	Угроза самопроизвольного выкидыша, I триместр	Угроза самопроизвольного выкидыша, II триместр	Истмико-цервикальная недостаточность
Подгруппа I <sub>1</sub> (n = 37)	4 (10,8%)	3 (8,1%)	2 (5,4%)
Подгруппа II <sub>1</sub> (n = 4)	1 (25%)	-	-

Примечание: статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Всем пациенткам проводилась коррекция истмико-цервикальной недостаточности при помощи мицронизированного прогестерона вагинально (утрожестан в дозировке 200 мг). На сроке 7–9 недель беременности была госпитализирована 1 (2,7 %) пациентка подгруппы I<sub>1</sub> для проведения терапии, направленной на пролонгирование беременности.

Угроза преждевременных родов в III триместре была отмечена у 2 (5,4 %) беременных подгруппы I<sub>1</sub> и 1 (25,0 %) пациентки подгруппы II<sub>1</sub>. В условиях стационара проводилось лечение 1 (2,7 %) женщины I<sub>1</sub> подгруппы в соответствии с рекомендациями, описанными ранее.

Плацентарная недостаточность в 28–32 недели беременности была диагностирована у 2 пациенток подгруппы I<sub>1</sub> – (5,4 %), и 1 пациентки подгруппы II<sub>1</sub> – (25,0 %) ( $p > 0,05$ ).

При проведении первого скринингового ультразвукового исследования у 4 (10,8 %) пациенток подгруппы I<sub>1</sub> был выявлен высокий риск развития преэклампсии, в связи с чем было назначено профилактическое лечение антикоагулянтами – аспирином (по 75 мг/сут) до 36 недель беременности. В ходе проведенного анализа преэклампсия легкой степени тяжести отмечалась у 2 (8,1 %) и 1 (25,0 %) пациенток подгрупп I<sub>1</sub> и II<sub>1</sub>, соответственно. Несмотря на подготовку к беременности и медикаментозную коррекцию, преэклампсия средней степени тяжести отмечалась у 1 (2,7 %) пациентки подгруппы I<sub>1</sub>. В одном (2,7 %) случае лечение преэклампсии проводилось в стационарных условиях в соответствии с общепринятыми принципами, описанными ранее.

Задержка роста плода была отмечена у 1 (2,7 %) пациентки подгруппы I<sub>1</sub>. Маловодие установлено у 1 пациентки в каждой подгруппе (I<sub>1</sub> – 2,7 % и II<sub>1</sub> – 25,0 %). Случаев многоводия и показаний к госпитализации по поводу данной патологии не зарегистрировано.

На сегодняшний день в гинекологической практике широкую популярность в качестве самостоятельного метода терапии миомы матки у женщин репродуктивного возраста приобрела эндоваскулярная эм-

болизация маточных артерий. Это обусловлено малоинвазивностью данной процедуры, терапевтической эффективностью метода, возможностью сохранения репродуктивной функции и непродолжительным сроком госпитализации. Эмболизация маточных артерий является одним из наиболее перспективных методов остановки маточных кровотечений в акушерской практике [11–13]. Проведение данной операции требует специализированной подготовки врачей, а также наличия определенного высокотехнологичного оборудования, что препятствует широкому применению данной методики лечения в медицинских учреждениях нашей страны [14–15]. В связи с возросшим интересом к данной манипуляции все больше внимания уделяется течению послеоперационного периода, а также анализу реализации детородной функции у пациенток, перенесших эмболизацию маточных артерий в анамнезе.

Необходимо отметить, что риск возникновения приращения плаценты повышается при воздействии ряда факторов, учет которых необходим как во время настоящей беременности (при выявлении приращения), так и в последующей гестации. С учетом этих факторов, при адекватной подготовке к повторной беременности у пациенток, перенесших эмболизацию маточных артерий, предполагалась нормальная реализация их репродуктивной функции. В ходе исследования выявлено, что после полноценной персонифицированной подготовки к повторной беременности случаи приращения плаценты отсутствовали. У подавляющего большинства женщин, перенесших эмболизацию маточных артерий в анамнезе, было отмечено физиологическое течение повторной беременности, однако, учитывая незначительную выборку участников в исследовании женщин, необходимо продолжить изучение данного вопроса.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Органосохраняющие методы остановки кровотечения у пациенток с приращением плаценты являются эффективным способом остановки кровотечения,

а эмболизация маточных артерий – одним из наиболее перспективных направлений оказания высокотехнологичной медицинской помощи женщинам с приращением плаценты, снижающим материнскую заболеваемость и смертность. Помимо доказанной эффективности остановки кровотечения в родах и послеродовом периоде методом эмболизации маточных

артерий, использование данной технологии позволяет сохранить детородную функцию женщины, а персонифицированная предгравидарная подготовка – осуществить детородную функцию женщины без существенных осложнений при повторной беременности.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Виницкий А. А., Шмаков Р. Г. Современные представления об этиопатогенезе врастания плаценты и перспективы его прогнозирования молекулярными методами диагностики // Акушерство и гинекология. 2017. № 2. С. 5–10.
2. Maymon S., Maymon R., Bornstein J., Tovbin J., Melcer Y., Frank Wolf M. Comparison of Two Approaches for Placenta Accreta: Uterine Preservation versus Cesarean Hysterectomy // Harefuah. 2018. No. 157 (11). P. 696–700.
3. Carusi D. A. The Placenta Accreta Spectrum: Epidemiology and Risk Factors // Clin Obstet Gynecol. 2018. No. 61 (4). P. 733–742.
4. Курцер М. А., Бреслав И. Ю., Григорян А. М., Кутакова Ю. Ю., Чепренина А. Л., Штабницкий А. М. Актуальные вопросы лечения послеродовых кровотечений в акушерстве // Мед. алфавит. 2018. № 1 (9). Р. 14–17.
5. Шадрин Р. В., Шумова М. А., Кулик В. В., Назарян Г. С. Органсохраниющие операции у беременных с врастанием плаценты: наш опыт // Науч. вестник здравоохранения Кубани. 2017. № 2 (50). Р. 108–116.
6. Олейникова О. Н. Оценка эффективности эмболизации маточных артерий при маточных кровотечениях различной этиологии // АГ-Инфо. 2009. № 2. С. 38–42.
7. Хасанов А. А. Диагностика, профилактика и органосохраниющие методы родоразрешения беременных с врастанием плаценты // Казан. мед. журнал. 2016. № 97 (4). С. 477–485.
8. Reda A. Comments on: Conservative Surgical Treatment of a Case of Placenta Accreta // Rev Bras Ginecol Obstet. 2018. No. 40 (10). P. 654–655.
9. Huang L. L., Tang H., Awale R., Zeng Z. S., Li F. R., Chen Y. Antepartum Embolization in Management of Labor Induction in Placenta Previa // Clin Exp Obstet Gynecol. 2013. No. 40 (3). P. 454–456.
10. Lim H. J., Kim J. Y., Kim Y. D., Park J. Y., Hong J. S. Intraoperative Uterine Artery Embolization without Fetal Radiation Exposure in Patients with Placenta Previa Totalis: Two Case Reports // Obstet Gynecol Sci. 2013. No. 56 (1). P. 45–49.
11. Takeda A., Koike W. Conservative Endovascular Management of Retained Placenta Accreta with Marked Vascularity after Abortion or Delivery // Arch Gynecol Obstet. 2017. No. 296. P. 1189–1198.
12. Долгих Т. И., Пьянова Л. Г., Бакланова О. Н. Адсорбция цитокинов на поверхности модифицированного углеродного сорбента *in vitro* при перitonите // Общая реаниматология. 2009. № 6. С. 66–70.
13. Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #44: Management of Bleeding in the Late Preterm Period. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) // Am J Obstet Gynecol. 2018. No. 218. P. B2–B8.
14. Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Притыкина Т. В., Ершов А. В. Нарушенный обмен железа как маркер тяжести состояния пациентов реанимационного профиля // Физиология человека. 2007. № 33 (1). С. 109–113.
15. Baldwin H. J., Patterson J. A., Nippita T. A., Torvaldsen S., Ibiebele I., Simpson J. M. et al. Antecedents of Abnormally Invasive Placenta in Primiparous Women: Risk Associated with Gynecologic Procedures // Obstet Gynecol. 2018. No. 131. P. 227–233.
16. Lopez-Jimenez F., Rohde L. E., Luna-Jimenez M. A. Problems and solutions in the interpretation of diagnostic tests // Rev Invest Clin. 1998. Vol. 50, No 1. P. 65–72.

## REFERENCES

1. Vinitskiy A. A., Shmakov R. G. The Modern Concepts of Etiology and Pathogenesis Placenta Accreta and Prospects of its Prediction by Molecular Diagnostics // Obstetrics and Gynecology. 2017. No. 2. P. 5–10. (In Russian).
2. Maymon S., Maymon R., Bornstein J., Tovbin J., Melcer Y., Frank Wolf M. Comparison of Two Approaches for Placenta Accreta: Uterine Preservation versus Cesarean Hysterectomy // Harefuah. 2018. No. 157 (11). P. 696–700.
3. Carusi D. A. The Placenta Accreta Spectrum: Epidemiology and Risk Factors // Clin Obstet Gynecol. 2018. No. 61 (4). P. 733–742.
4. Kurtser M. A., Breslav I. Yu., Grigoryan A. M., Kutakova Yu. Yu., Cherepnina A. L., Shtabnitskiy A. M. Highlights of Management Postpartum Haemorrhage in Obstetrics // Med. Alphabet. 2018. Vol. 1, No. 9. P. 14–17. (In Russian).
5. Shadrin R. V., Shumova M. A., Kulik V. V., Nazaryan G. S. Organosohranyayushchie operaci u beremennyykh s vrastaniem placenty: nash opyt // Health Bulletin of the Kuban. 2017. No. 2 (50). P. 108–116. (In Russian).
6. Olejnikova O. N. Ocena effektivnosti embolizacji matochnyh arterij pri matochnyh krovotecheniyah razlichnoj etiologii // AG-Info. 2009. No. 2. P. 38–42. (In Russian).
7. Khasanov A. A. Diagnosis, Prevention and Organ-Preserving Method of Delivery in Pregnant Women with Placenta Accreta // Kazan Med Journal. 2016. Vol. 97. No. 4. P. 477–485. (In Russian).
8. Reda A. Comments on: Conservative Surgical Treatment of a Case of Placenta Accreta // Rev Bras Ginecol Obstet. 2018. No. 40 (10). P. 654–655.
9. Huang L. L., Tang H., Awale R., Zeng Z. S., Li F. R., Chen Y. Antepartum Embolization in Management of Labor Induction in Placenta Previa // Clin Exp Obstet Gynecol. 2013. No. 40 (3). P. 454–456.
10. Lim H. J., Kim J. Y., Kim Y. D., Park J. Y., Hong J. S. Intraoperative Uterine Artery Embolization without Fetal Radiation Exposure in Patients with Placenta Previa Totalis: Two Case Reports // Obstet Gynecol Sci. 2013. No. 56 (1). P. 45–49.
11. Takeda A., Koike W. Conservative Endovascular Management of Retained Placenta Accreta with Marked Vascularity after Abortion or Delivery // Arch Gynecol Obstet. 2017. No. 296. P. 1189–1198.
12. Dolgikh T. I., Pyanova L. G., Baklanova O. N. Adsorbsiya tsitokinov na poverkhnosti modifitsirovannogo uglerodnogo sorbenta *in vitro* pri peritonite // General Reanimatology. 2009. No. 6. P. 66–70. (In Russian).
13. Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #44: Management of Bleeding in the Late Preterm Period. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) // Am J Obstet Gynecol. 2018. No. 218. P. B2–B8.
14. Orlov Yu. P., Dolgikh V. T., Pritykina T. V., Ershov A. V. Narushenny obmen zheleza kak marker tyazhesti sostoyaniya patsientov reanimatsionnogo profilya // Human Physiology. 2007. No. 33 (1). P. 109–113.
15. Baldwin H. J., Patterson J. A., Nippita T. A., Torvaldsen S., Ibiebele I., Simpson J. M. et al. Antecedents of Abnormally Invasive Placenta in Primiparous Women: Risk Associated with Gynecologic Procedures // Obstet Gynecol. 2018. No. 131. P. 227–233.
16. Lopez-Jimenez F., Rohde L. E., Luna-Jimenez M. A. Problems and solutions in the interpretation of diagnostic tests // Rev Invest Clin. 1998. Vol. 50, No 1. P. 65–72.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Марченко Роман Николаевич** – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ; заведующий акушерским физиологическим отделением № 2, Перинатальный центр, Тюмень, Россия.

E-mail: vrach08@rambler.ru

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

**ABOUT THE AUTHORS**

**Roman N. Marchenko** – Postgraduate, Department of Obstetrics, Gynecology and Intensive Care with the Course of Clinical and Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; Head, Obstetric Physiological Department No. 2, Perinatal Center, Tyumen, Russia.

E-mail: vrach08@rambler.ru

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

# АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЯ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА И ОТНОСИТЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ ЖИРОВОЙ МАССЫ В ДИАГНОСТИКЕ КОМОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

*И. В. Дубровская<sup>1,2</sup>, Т. А. Кузнецова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Медицинский институт, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, Орел, Россия

<sup>2</sup>Научно-клинический многопрофильный центр помощи материам и детям им. З. И. Круглой, Орел, Россия

**Цель** – установить диагностическую значимость показателей индекса массы тела и относительного содержания жировой массы у детей с бронхиальной астмой. **Материал и методы.** Обследованы 64 ребенка в возрасте 6–17 лет; произведен расчет индекса массы тела, соотношения окружности талии и окружности бедер, относительного содержания жировой массы методом биоимпедансометрии. Проведен статистический и корреляционный анализ полученных данных. **Результаты.** Ожирение по индексу массы тела выявлено у каждого третьего ребенка, а по результатам расчета относительной жировой массы, свидетельствующей о «скрытом» ожирении, – в 73 % случаев. Корреляционный анализ показал прямые сильные связи процента жировой массы с тяжестью течения бронхиальной астмы вне зависимости от возраста и пола детей. О значимости абдоминального (висцерального) ожирения свидетельствует прямая сильная корреляция тяжести бронхиальной астмы с индексом талия/бедра у девочек.

**Ключевые слова:** дети школьного возраста, бронхиальная астма, индекс массы тела, ожирение, биоимпедансометрия, относительная жировая масса.

**Шифр специальности:** 14.01.08 Педиатрия.

**Автор для переписки:** Дубровская Ирина Владимировна, e-mail: irina.vladimirovna1711@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из распространенных социально значимых заболеваний с различными клинико-патогенетическими варианта-

ми как среди взрослой, так и среди детской популяции. Одним из них является фенотип БА у пациентов с ожирением. По данным Всемирной организации

# ASSESSMENT OF BODY MASS INDEX AND RELATIVE FAT MASS IN DIAGNOSTICS OF COMORBIDE OBESITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

*I. V. Dubrovskaya<sup>1,2</sup>, T. A. Kuznetsova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Orel State University named after I. S. Turgenev, Oryol, Russia

<sup>2</sup>Scientific and clinical multidisciplinary center of medical care for mothers and children n. a. Z. I. Kruglaya, Oryol, Russia

**The study aims** to determine the diagnostic significance of body mass index and relative fat mass in children with bronchial asthma. **Material and methods.** The 64 children aged 6–17 are examined considering their body mass index, waist-to-hip ratio, and relative fat mass assessed using bioelectrical impedance analysis. Statistical and correlation analyses of the obtained data are conducted. **Results.** Judging by the body mass index obesity was found in every third child regardless of their age. Relative fat mass index calculation indicated latent obesity in 73 % of children. Correlation analysis showed a strong and direct connection between the percentage of fat mass and severity of bronchial asthma without regard to age and sex of children. The significance of abdominal obesity is proved by the direct correlation of severity of bronchial asthma and waist-to-hip ratio in female children.

**Keywords:** schoolchildren, bronchial asthma, body mass index, obesity, bioelectrical impedance analysis, relative fat mass.

**Code:** 14.01.08 Pediatrics.

**Corresponding Author:** Irina V. Dubrovskaya, e-mail: irina.vladimirovna1711@mail.ru

здравоохранения (ВОЗ), в Европе за последние 40 лет число детей с ожирением увеличилось в 10 раз, что расценивается как «эпидемия ожирения» [1–3].

В ряде исследований показано, что ожирение часто предшествует астме, в то же время дети с первоначальным диагнозом «астма» склонны к ожирению [4–5]. Однако в других исследованиях связь между ожирением и тяжестью течения БА достоверно не подтверждена [5–6].

Установлено, что жировая ткань является эндокринным органом, активно секретирующим цитокины – адипокины, что способствует хроническому аллергическому воспалению [7].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям 2014 г. ожирение у детей и подростков определяется величиной стандартных отклонений SDS (Standart Devation Score) индекса массы тела (ИМТ), равной или превышающей +2,0 SDS ИМТ [2, 8]. ИМТ, несомненно, играет важную роль, прежде всего, в эпидемиологическом исследовании ожирения, однако не определено, за счет каких компонентов этот показатель может изменяться [9–10]. В то же время, по данным отечественных и зарубежных исследователей,

у детей с нормальными показателями ИМТ возможно «скрытое ожирение» за счет увеличения процента жировой массы (ЖМ) [7, 11].

Необходимость персонифицированного подхода к лечению БА с учетом коморбидных состояний и региональных особенностей, неоднозначность трактовки результатов исследований по установлению связей между ожирением и астмой, в том числе в детской популяции, обусловили актуальность и цель работы.

**Цель** – установить диагностическую значимость показателя индекса массы тела и относительной жировой массы у детей с бронхиальной астмой.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе аллерго-пульмонологического отделения БУЗ Орловской области «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З. И. Круглой» проведено обследование 64 детей в возрасте от 6 до 17 лет, больных бронхиальной астмой (табл. 1), с учетом принципа возрастного распределения [12]: младший школьный возраст (мальчики – 6–12 лет, девочки – 6–11 лет); старший школьный возраст (мальчики – 13–17 лет, девочки – 12–17 лет).

Таблица 1

### Возрастное распределение больных бронхиальной астмой, n = 64

Возрастные группы	Мальчики, n = 40		Девочки, n = 24	
	абс.	%	абс.	%
Младший школьный возраст, n = 30	18	45,0	12	50,0
Старший школьный возраст, n = 34	22	55,0	12	50,0

Число детей младшего и старшего школьного возраста было практически одинаковым, в гендерном аспекте преобладали мальчики.

Диагноз БА устанавливался согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Бронхиальная астма у детей», 2017 г. [13].

Массо-ростовые показатели оценивались по программе WHO AnthroPlus с расчетом SDS ИМТ. Показатели в пределах -1 +1,0 SDS ИМТ расценивались как норма, более +1,0 SDS ИМТ – как избыточная масса тела, более +2,0 SDS ИМТ – как ожирение, менее -1,0 SDS ИМТ – как дефицит массы тела.

Для определения относительного (процентного) содержания ЖМ использовался метод биомпедансометрии (БИМ), основанный на измерении электрического сопротивления биологических тканей. Исследование проводилось по тетраполярной методике с помощью биомпедансометра «ABC-01 МЕДАСС» (рекомендован к применению в медицинской практике, в том числе у детей старше 5 лет, Комитетом по новой медицинской технике Минздрава РФ, протокол № 1 от 26.05.1997). Для определения типа жироотложения (гиноидный, андроидный) проводилось измерение окружности талии и бедер с расчетом индекса талия/бедра (Т/Б). Результаты ЖМ и индекса Т/Б оценивались

по протоколу биомпедансометрии в виде следующих категорий: «больше нормы», «норма», «меньше нормы».

Критерии включения в исследование: дети с установленным диагнозом БА в возрасте от 6 до 17 лет. Критерии исключения: дети с коморбидными бронхиальной астме состояниями с вероятностью их влияния на электропроводимость тканей (сердечная, почечная, печеночная недостаточность; декомпенсированный гипотиреоз; процедура диализа; прием глюкокортикоидов, диуретиков, гормонов роста; наличие кардиостимуляторов, металлических протезов и имплантов).

Статистическая обработка полученных материалов проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0. Достоверность различий изучаемых показателей оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Также проводился корреляционный анализ по Пирсону с вычислением коэффициента корреляции  $r$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Материалы одобрены этическим комитетом при Медицинском институте ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка показателей SDS ИМТ позволила оценить нутритивный статус больных БА (табл. 2).

Таблица 2

## Индекс массы тела у детей, больных бронхиальной астмой, с учетом возраста

Возрастные группы	<-1 SDS ИМТ; p <sub>1</sub> ; n = 9		-1 +1 SDS ИМТ; p <sub>2</sub> ; n = 22		>+1 SDS ИМТ; p <sub>3</sub> ; n = 11		+2,0 SDS ИМТ; p <sub>4</sub> ; n = 22		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Младший школьный возраст, n = 30	4	44,4	9	40,9	5	45,5	12	54,5	p <sub>1,2</sub> = 0,147 p <sub>1,3</sub> = 0,746 <b>p<sub>1,4</sub> = 0,047</b> p <sub>2,3</sub> = 0,288 p <sub>2,4</sub> = 0,519 p <sub>3,4</sub> = 0,092
		p = 0,746		p = 0,395		p = 0,769		p = 0,674	
Старший школьный возраст, n = 34	5	55,5	13	59,1	6	54,5	10	45,5	p <sub>1,2</sub> = 0,066 p <sub>1,3</sub> = 0,769 p <sub>1,4</sub> = 0,198 p <sub>2,3</sub> = 0,122 p <sub>2,4</sub> = 0,538 p <sub>3,4</sub> = 0,325

Нормальный показатель ИМТ определялся у каждого третьего ребенка вне зависимости от возраста ( $p = 0,395$ ). У детей младшего школьного возраста с БА высокие показатели ИМТ, свидетельствующие об ожирении (+2,0 SDS ИМТ), встречались достоверно чаще, чем низкие ( $P_{1,4} = 0,004$ ). В старшем школьном возрасте достоверных различий по уровню SDS ИМТ не выявлено ( $p > 0,05$ ). При этом количество детей, выделенных согласно SDS ИМТ независимо от возраста, в каждой группе оказалось практически одинаковым ( $p > 0,05$ ).

При сравнении значения SDS ИМТ больных БА с данными исследования детей школьного возраста Орловской области в 2018 г., полученными Е. И. Белкиной и соавт. [9], нормальные значения SDS ИМТ здоровых школьников определены в 70–88 % случаев, т. е. в 2–2,5 раза чаще, чем больных БА.

В связи с низкой специфичностью ИМТ у мальчиков (59 %) и у девочек (54 %), невозможно оценить, за счет каких компонентов происходят его изменения [10]. В этой связи проводилось исследование ЖМ у больных БА с помощью БИМ (табл. 3).

Таблица 3

## Относительное содержание жировой массы у больных бронхиальной астмой с учетом возраста

Возраст	ЖМ						p	
	меньше нормы; p <sub>1</sub> ; n = 10		норма; p <sub>2</sub> ; n = 8		больше нормы; p <sub>3</sub> ; n = 47			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Младший школьный возраст, n = 30	4	40,4	4	50,0	22	46,8	p <sub>1,2</sub> = 1,000; <b>p<sub>1,3</sub> = 0,001;</b> <b>p<sub>2,3</sub> = 0,001</b>	
Старший школьный возраст, n = 34	p = 0,533		p = 1,000		p = 0,666		p <sub>1,2</sub> = 0,533; <b>p<sub>1,3</sub> = 0,001;</b> <b>p<sub>2,3</sub> = 0,001</b>	
	6	60,0	4	50,0	25	53,2		

Больных БА младшего школьного возраста с повышенным показателем ЖМ оказалось достоверно больше, чем с нормальным ( $p_{2,3} = 0,004$ ), и достоверно больше, чем с пониженным ( $p_{1,3} = 0,004$ ). Больных БА старшего школьного возраста с повышенным показателем ЖМ выявлено достоверно больше, чем с пониженным ( $p_{1,3} = 0,008$ ).

Анализ показателя ЖМ у больных БА позволил уточнить данные SDS ИМТ в возрастном аспекте: чис-

ло больных БА младшего школьного возраста с ЖМ «больше нормы» оказалось в 2 раза больше, чем по результатам оценки показателя SDS ИМТ, свидетельствующего об ожирении (+2 SDS ИМТ), – 12 и 22 соответственно; а больных БА старшего школьного возраста выявлено в 2,5 раза больше – 10 и 25 соответственно.

Таким образом, сравнительный анализ ИМТ и ЖМ позволил выявить латентное ожирение у детей с БА,

что показано также в работах отечественных и зарубежных исследователей [7, 11].

При проведении корреляционного анализа между показателями ИМТ, ЖМ, индексом Т/Б и тяжестью БА установлены следующие сильные положительные связи:

- у мальчиков – с показателем SDS ИМТ ( $r = 0,039$ ,  $p < 0,05$ ) и ЖМ ( $r = 0,038$ ,  $p < 0,05$ )
- у девочек – с показателем ЖМ ( $r = 0,052$ ;  $p < 0,05$ ), индексом Т/Б ( $r = 0,038$ ,  $p < 0,05$ ).

Выявленная сильная прямая корреляционная связь между индексом Т/Б и тяжестью БА ( $r = 0,024$ ,  $p < 0,05$ ) свидетельствует о неблагоприятном прогнозе андроидного типа телосложения у девочек, т. е. висцеральном ожирении, которое приводит не только к снижению основных легочных объемов, но является предиктором системного воспаления, напрямую коррелируя с продукцией провоспалительных цитокинов [1, 14].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чурюкина Э. В., Лебеденко А. А., Галкина Г. А., Дударева М. В., Левкович М. А. Клинико-иммунологические особенности фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018. № 3 (54). URL: <https://cyberleninka.ru/article/> (дата обращения: 26.04.2020).
2. Десятикратный рост числа детей и подростков с ожирением за последние сорок лет: новое исследование Имперского колледжа в Лондоне и ВОЗ. 2017. URL: <https://www.who.int/> (дата обращения: 26.04.2020).
3. Разина А. О., Ачкасов Е. Е., Руненко С. Д. Ожирение: современный взгляд на проблему // Ожирение и метаболизм. 2016. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/> (дата обращения: 26.04.2020).
4. Ячейкина Н. А. Распространенность экзогенно-конституционального ожирения у детей с бронхиальной астмой в динамике заболевания // Смоленск. мед. альманах. 2017. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/> (дата обращения: 26.04.2020).
5. Jiang D., Wang L., Bai C. et al. Association between Abdominal Obesity and Asthma: A Meta-Analysis // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2019. No. 15. P. 16.
6. Глушкива Е. Ф., Шартанова Н. В., Лусс Л. В. Ожирение и бронхиальная астма: клинико-аллергологическая характеристика // Рус. мед. журн. 2018. № 8 (1). С. 4–8.
7. Forno E., Acosta-Pérez E., Brehm J. et al. Obesity and Adiposity Indicators, Asthma, and Atopy in Puerto Rican Children // Allergy Clin Immunol. 2014. No. 133 (5). P. 1308–1314.
8. Ожирение у детей и подростков : клинич. рек. 2014. URL: <https://rae-org.ru/> (дата обращения: 26.04.2020).
9. Белкина Е. И., Кузнецова Т. А. Физическое развитие сельских школьников, воспитывающихся в семье и в школе-интернате // Рос. педиатр. журн. 2017. № 20 (4). С. 217–222.
10. Белкина Е. И., Кузнецова Т. А. Биоимпедансметрия в оценке нутритивного статуса школьников Орловской области // Вестник новых мед. технологий. 2017. Т. 11, № 3.
11. Бекезин В. В., Дружинина Т. В., Пересецкая О. В., Цветная И. Н., Олейникова В. М., Волкова Е. А., Козлова Л. В. Некоторые аспекты результатов биоимпедансного анализа в рамках ретроспективного лонгитюдинального исследования детей школьного возраста г. Смоленска // Вестник Смолен. гос. мед. акад. 2019. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/> (дата обращения: 26.04.2020).
12. Воронцов И. М., Мазурин А. В. Пропедевтика детских болезней. 3-е изд. испр. и доп. СПб.: Фолиант, 2009. С. 22.
13. Бронхиальная астма у детей: федер. клинич. рек. Союз педиатров России. Рос. ассоциация аллергологов и клинич. иммунологов. 2017. URL: <http://www.pediatr-russia.ru/> (дата обращения: 26.04.2020).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при лечении больных БА необходимо контролировать вес детей для выявления латентного ожирения, т. е. уточнять показатель SDS ИМТ расчетом относительной жировой массы в сопоставлении с индексом соотношения окружности талии и окружности бедер. Коморбидное ожирение следует расценивать как предиктор тяжести течения заболевания и резистентности к проводимой терапии, так как накопление висцерального жира приводит к гиперчувствительности дыхательных путей путем провоспалительных маркеров. Подход к лечению детей с БА должен быть междисциплинарным (аллерголог-пульмонолог, эндокринолог, диетолог, психолог) и включать не только стандартную лекарственную терапию БА, но и контроль веса за счет изменения пищевого поведения и рационального питания, повышение физической активности, а также психологическую поддержку.

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

## REFERENCES

1. Churyukina E. V., Lebedenko A. A., Galkina G. A., Dudareva M. V., Levkovich M. A. Clinical and Immunological Features of Bronchial Asthma Phenotype with Obesity in Children. 2018. No. 3 (54). URL: <https://cyberleninka.ru/article/> (accessed: 26.04.2020). (In Russian).
2. Desyatikratnyj rost chisla detej i podrostkov s ozhireniem za poslednie sorok let: novoe issledovanie Imperskogo kolledzha v Londone i VOZ. 2017. URL: <https://www.who.int/> (accessed: 26.04.2020). (In Russian).
3. Razina A. O., Achkasov E. E., Runenko S. D. Obesity: the Modern Approach to the Problem // Obesity and Metabolism. 2016. No. 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/> (accessed: 26.04.2020). (In Russian).
4. Yacheykina N. A. The Prevalence of Constitutional Exogenous Obesity in Children with Bronchial Asthma in the Dynamics of the Disease // Smolensk. med. almanah. 2017. No. 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/> (accessed: 26.04.2020). (In Russian).
5. Jiang D., Wang L., Bai C. et al. Association between Abdominal Obesity and Asthma: A Meta-Analysis // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2019. No. 15. P. 16.
6. Glushkova E. F., Shartanova N. V., Luss L. V. Ozhirenje i bronhialnaya astma: kliniko-allergologicheskaya harakteristika // Rus. med. zhurn. 2018. No. 8 (1). P. 4–8. (In Russian).
7. Forno E., Acosta-Pérez E., Brehm J. et al. Obesity and Adiposity Indicators, Asthma, and Atopy in Puerto Rican Children // Allergy Clin Immunol. 2014. No. 133 (5). P. 1308–1314.
8. Obesity in Children and Teenagers : Clinic. Recommendations. 2014. URL: <https://rae-org.ru/> (accessed: 26.04.2020). (In Russian).
9. Belkina E. I., Kuznetsova T. A. Fizicheskoe razvitiye selskih shkolnikov, vospitывающихся v semye i v shkole-intername // Ros. pediatric. zhurn. 2017. No. 20 (4). P. 217–222. (In Russian).
10. Belkina E. I., Kuznetsova T. A. The Physical Development of Rural Schoolchildren Who Are Brought up in the Family and in the Boarding School // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017. Vol. 11, No 3. (In Russian).
11. Bekezin V. V., Druzhinina T. V., Peresetskaya O. V., Tsvetnaya I. N., Oleynikova V. M., Volkova E. A., Kozlova L. V. Nekotorye aspekty rezul'tatov bioimpedansnogo analiza v ramkah retrospektivnogo longitudinalnogo issledovaniya detej shkol'nogo vozrasta g. Smolenska // Vestnik Smolen. gos. med. akad. 2019. No. 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/> (accessed: 26.04.2020). (In Russian).
12. Vorontsov I. M., Mazurin A. V. Propedevтика detskih boleznej. 3rd rev. ed. Saint-Petersburg : Foliant, 2009. P. 22. (In Russian).
13. Bronchial asthma in children: feder. clinic. recommendations. Union of pediatricians of Russia. Russian association of allergologists and clinical immunologists. 2017. URL: <http://www.pediatr-russia.ru/> (accessed: 26.04.2020). (In Russian).

14. Koster A, Stenholm S, Alley D, Kim L, Simonsick E, Kanaya A, Visser M., Houston D., Nicklas B., Tylavsky F., Satterfield S., Goodpaster B., Ferrucci L., Harris T. Health ABC Study. Body Fat Distribution and Inflammation among Obese Older Adults with and Without Metabolic Syndrome // Obesity (Silver Spring, MD). 2010. No. 18 (12). P. 2354–2361.
14. Koster A, Stenholm S, Alley D, Kim L, Simonsick E, Kanaya A, Visser M., Houston D., Nicklas B., Tylavsky F., Satterfield S., Goodpaster B., Ferrucci L., Harris T. Health ABC Study. Body Fat Distribution and Inflammation among Obese Older Adults with and Without Metabolic Syndrome // Obesity (Silver Spring, MD). 2010. No. 18 (12). P. 2354–2361.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Дубровская Ирина Владимировна** – аспирант кафедры хирургических дисциплин детского возраста и инновационных технологий в педиатрии, Медицинский институт Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева; врач-педиатр, Научно-клинический многопрофильный центр помощи матерям и детям им. З. И. Круглой, Орел, Россия.

E-mail: irina.vladimirovna1711@mail.ru

**Кузнецова Татьяна Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических дисциплин детского возраста и инновационных технологий в педиатрии, Медицинский институт, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, Орел, Россия.

E-mail: vradi@inbox.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Irina V. Dubrovskaya** – Postgraduate, Department of Pediatric Surgery Disciplines and Innovative Technologies in Pediatrics, Medical Institute, Orel State University named after I. S. Turgenev; Pediatric Physician, Scientific and clinical multidisciplinary center for mothers and children n. a. Z. I. Kruglaya, Oryol, Russia.

E-mail: irina.vladimirovna1711@mail.ru

**Tatyana A. Kuznetsova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Pediatric Surgery Disciplines and Innovative Technologies in Pediatrics, Medical Institute, Orel State University named after I. S. Turgenev, Oryol, Russia.

E-mail: vradi@inbox.ru

# ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АЛКОГОЛЬИНДУЦИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

*П. В. Белогубов, В. И. Рузов, А. А. Бутов, В. Г. Бурмистрова,*

*Р. Р. Шарафутдинова, К. Н. Белогубова*

Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

**Цель** – изучение гендерных особенностей электрической гетерогенности миокарда у алкоголизированных лиц молодого возраста. **Материал и методы.** Обследовано 60 пациентов: 30 мужчин (средний возраст 37,23 (34,00–41,00) года) и 30 женщин (средний возраст 35,97 (34,00–40,00) года). Оценка замедленной фрагментированной активности миокарда и дисперсии интервала Q-Td проводилась на аппарате ЭКГ высокого разрешения. Измерялись концентрация этанола в крови и уровень электролитов в сыворотке крови. **Результаты.** По результатам исследования косвенно подтверждена гипотеза об абстиненции как наиболее уязвимом периоде для развития аритмогенной активности миокарда. Алкогольиндукционная электрическая гетерогенность миокарда характеризуется гендерными особенностями по частоте и выраженности нарушений процессов реполяризации в остром и абстинентном периодах алкогольного исцеления. Электрофизиологические нарушения миокарда в абстинентном периоде сопровождаются изменениями электролитного баланса в виде снижения концентраций калия у мужчин и кальция – у женщин.

**Ключевые слова:** электрическая гетерогенность миокарда, дисперсия интервала QT-d, поздние потенциалы желудочков, алкогольная зависимость, острые интоксикации алкоголем, абстинентный алкогольный период, электролиты сыворотки крови.

**Шифр специальности:** 14.01.05 Кардиология.

**Автор для переписки:** Белогубов Павел Васильевич, e-mail: pavelbelogubov@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Алкогольное поражение сердца в виде алкогольной кардиомиопатии возникает у 30 % лиц, систематически принимающих алкоголь на протяжении 10 и более лет, и занимает третье место в структуре сердечно-сосудистых поражений [1]. Клиническая симптоматика алкогольного поражения сердца часто сопровождается различными нарушениями ритма сердца, вплоть до жизнеугрожающей фибрилляции желудочков [2]. Известно, что нарушения электрофизиологических свойств миокарда связаны не только со структурными, но и с электролитно-метаболическими нарушениями ритма сердца [3]. К возможным механизмам поражения сердца при алкоголизме относятся: прямое токсическое действие этанола и его метаболита ацетальдегида на миокард, развитие электролитных нарушений и активация симпато-адреналовой системы. С действием ацетальдегида связывают нарушения синтеза сократительных белков, метаболизма липидов и функции митохондрий, транспорта и связывания кальция. J. Meehan и соавт. [4] показали, что даже кратковременный прием алкоголя приводит к изменению изоформ миозина и снижению активности аденоzin-трифосфатазы. Кроме того, существенную роль в патогенезе отводят влиянию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, цитокинам и на трий-уретического пептиду [5].

Наименее изученным вопросом является выявление предикторов электрического ремоделирования

сердца у алкоголизированных пациентов молодого возраста без манифестирующей кардиальной патологии. До настоящего времени недостаточно изучено влияние алкоголя на электрическую гетерогенность миокарда, включающую в себя негомогенность процессов реполяризации и замедленную фрагментированность активности миокарда у пациентов молодого возраста [6–9]. Решение данной проблемы позволит стратифицировать пациентов по риску аритмогенной активности миокарда и может быть использовано в разработке мероприятий по предупреждению возникновения аритмий в молодом возрасте.

**Цель** – изучение гендерных особенностей электрической гетерогенности миокарда у алкоголизированных лиц молодого возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данное проспективное исследование вошли пациенты, поступившие на стационарное лечение в ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница», у которых на момент поступления были диагностированы острые интоксикации алкоголем и синдром зависимости от алкоголя II стадии. Спустя день при отсутствии этанола в крови у пациентов был диагностирован абстинентный синдром, вызванный употреблением алкоголя.

Пациентов выбирали методом случайной выборки со схожими диагнозами, клиническими симптомами,

отсутствием кардиальной патологии, из одинаковой возрастной категории. Перед проведением обследования от всех пациентов получено добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство и обработку персональных данных. Проведение данного исследования одобрено этической комиссией ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница».

Основная группа исследования состояла из 60 пациентов: 30 женщин и 30 мужчин, средний возраст которых составил 35,97 (34,00–40,00) года у женщин и 37,23 (34,00–41,00) года – у мужчин. Продолжительность периода запойного пьянства у женщин и мужчин была примерно одинаковой и составляла 9,85 (7,00–14,00) и 11,1 (7,00–14,00) года соответственно. Продолжительность алкогольного экзесса до поступления в стационар составляла 21,27 (7,00–20,00) дня у женщин и 24,57 (10,00–30,00) дня – у мужчин. Контрольную группу составили 30 здоровых, не имеющих алкогольной зависимости человек: 15 мужчин в возрасте 35,2 (33,00–39,00) года и 15 женщин в возрасте 32,87 (28,00–40,00) года. Всем участникам проводились общеклинические и электрокардиографические исследования. Оценка замедленной фрагментированной активности миокарда и дисперсии интервала QT проводилась на аппарате ЭКГ высокого разрешения отечественного производства «Поли-Спектр-8/EX» (Россия) в 12 стандартных отведениях. За патологические параметры дисперсии QT принимались значения более 50 мс: интервал QT более 430 мс – для мужчин, и 450 мс – для женщин [10–12]. Наличие поздних потенциалов желудочков (ППЖ) регистрировали не менее чем по двум положительным параметрам из трех: TotQRS >114 мс; RMS40 < 20 мкВ; LAS40 > 38 мс. Концентрация этанола в крови определялась хромографом Agilent 6850 (США). Концентрация в сыворотке крови кальция определялась унифицированным ко-

лориметрическим методом («Витал», Россия); калия – турбидиметрическим методом без депротеинизации («Витал», Россия); магния – фотометрическим методом («Вектор-Бест», Россия).

Критериями исключения из обследования являлись: возраст старше 44 лет, сердечно-сосудистая и кардиальная коморбидная патология, нарушения ритма сердца. Сердечно-сосудистая патология исключалась объективными физикальными и инструментальными данными и отсутствием кардиальных жалоб у пациентов. Наличие некардиальной патологии (хронической обструктивной болезни легких, хронического гастрита и хронической венозной недостаточности вследствие варикозной болезни нижних конечностей) не являлось основанием исключения.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 10,0. Результаты оценок показателей представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25 %–Q75 %). Динамику показателей оценивали путем применения U-критерия Манна – Уитни (для независимых переменных) и теста Уилкоксона (для зависимых переменных). Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . При сравнении в процентах статистическая значимость определялась с помощью Z-критерия. Проверка независимости выборок осуществлялась с помощью рангового критерия Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке клинического состояния пациентов основной группы в момент поступления острыя алкогольная интоксикация характеризовалась следующими признаками: запах алкоголя изо рта; измененное поведение (расторможенность, отсутствие дистанции, в ряде случаев – агрессивность); дискоординация движений (шаткость походки, сложности при вы-

# GENDER-SPECIFIC FEATURES OF ALCOHOL-INDUCED ELECTRICAL HETEROGENEITY OF MYOCARDIUM IN YOUNG PATIENTS

P. V. Belogubov, V. I. Ruzov, A. A. Butov, V. G. Burmistrova,

R. R. Sharafutdinova, K. N. Belogubova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

**The study aims** to study gender-specific features for electrical heterogeneity of myocardium in alcohol addicts of young age. **Material and methods.** We examined 60 patients including 30 men (average age 37,23 (34,00–41,00)) and 30 women (average age 35,97 (34,00–40,00)). Slow-fragmented myocardial activity and QT-d interval dispersion are evaluated on a high-resolution electrocardiograph. Ethanol concentration in blood and electrolyte levels in serum is measured. **Results.** The study results indirectly confirm researchers' opinions about abstinence as crucial period for myocardial arrhythmogenic activity formation. Gender-specific features characterize alcohol-induced electrical heterogeneity of myocardium in the frequency and severity of violations of repolarization processes in acute and withdrawal periods. Electrophysiological disorders of the myocardium in the withdrawal period are accompanied by changes in electrolyte balance represented by decreased concentrations of potassium in men and calcium in women.

**Keywords:** electrical heterogeneity of myocardium, QT-d interval dispersion, late ventricular potentials, alcohol addiction, acute alcohol intoxication, alcohol withdrawal period, serum electrolytes.

**Code:** 14.01.05 Cardiology.

**Corresponding Author:** Pavel V. Belogubov, e-mail: pavelbelogubov@yandex.ru

полнении движений, требующих точности); снижение критики; покраснение лица (либо бледность кожных покровов); лабильность настроения; нарушение внимания. Концентрация этанола в крови у женщин на момент периода острой интоксикации составила 1,54 (0,97–2,03) г/литр, у мужчин – 1,59 (1,13–1,82) г/литр. В ходе исследования повышение дисперсии Q-Td в острый период алкогольного воздействия выявлено у 37 % (n = 11) женщин и 50 % (n = 15) мужчин, а дисперсия Q-Td более 70 мс чаще регистрировалась у мужчин. Оценка состояния пациентов в период абстиненции характеризовалась отсутствием этанола в крови при появлении ряда симптомов: трепет паль-

цев рук, тяга к употреблению алкогольных напитков, поверхностный и беспокойный сон, тахикардия, повышенная возбудимость, тревожность, идеи отношения и виновности. Абстинентный период характеризовался дальнейшим ростом числа пациентов с повышенной дисперсией Q-Td более 70 мс на 16 % у женщин и 7 % у мужчин, при этом следует отметить большую частоту повышенной дисперсии Q-Td у мужчин по сравнению с женщинами (70 % vs 50 %, p < 0,05) (табл. 1). Полученные результаты косвенно подтверждают имеющиеся исследования об абстиненции как наиболее уязвимом периоде для развития аритмогенной активности миокарда [13–18].

Таблица 1

**Частота встречаемости патологической дисперсии интервала QT, поздних потенциалов желудочков в острый и абстинентный периоды (%)**

Параметры электрической гетерогенности	Женщины (n = 30)		Мужчины (n = 30)	
	Острый период	Абстинентный период	Острый период	Абстинентный период
Интервал Q-Td более 70 мс	17	33	33	40
Интервал Q-Td 50–70 мс	20	17	17	30
Интервал Q-Td менее 50 мс	63	50	50	30
ППЖ	67	53	63	77

Примечание: ППЖ – поздние потенциалы желудочков.

Фрагментированная электрическая активность миокарда – поздние потенциалы желудочков в острый период – встречалась практически с одинаковой частотой как среди мужчин, так и среди женщин (63 % vs 67 %). Гендерные различия в абстинентный период характеризуются увеличением числа пациентов-муж-

чин (14 %) и уменьшением числа женщин (14 %) с ППЖ (табл. 1). Обращает на себя внимание и большая выраженная электрофизиологическая нарушений в абстинентный период, которая характеризовалась высокими значениями параметров электрической негомогенности миокарда (табл. 2).

Таблица 2

**Выраженность электрической негомогенности миокарда (Me (Q25–Q75))**

Параметры	Основная группа				Контрольная группа (n = 30)	
	Острый период (n = 60)		Абстинентный период (n = 60)			
	Женщины (n = 30)	Мужчины (n = 30)	Женщины (n = 30)	Мужчины (n = 30)	Женщины (n = 15)	Мужчины (n = 15)
Интервал Q-Td (мс)	46,9 (26,00–66,00) (*)	60,8 (38,00–87,00)*, * <sup>Δ</sup>	59,67 (34,00–87,00)	69,23 (45,00–86,00)** <sup>Δ</sup>	41,87 (32,00–49,00)	41,67 (33,00–49,00)
Интервал Q-Tcd (мс)	59,1 (31,00–80,00) (*)	76,93 (50,00–111,00)*, ** <sup>Δ</sup>	71,93 (43,00–104,00)*	77,30 (44,00–95,00)** <sup>Δ</sup>	46,6 (32,00–58,00)	45,87 (36,00–56,00)
Интервал Q-Tcdn (y. e.)	17,37 (9,00–23,00)	22,3 (15,00–32,00)*, ** <sup>Δ</sup>	20,87 (12,00–30,00)	27,67 (13,00–32,00)** <sup>Δ</sup>	17,33 (10,00–19,00)	13,13 (10,00–16,00)
Интервал QT (мс)	376 (350,00–386,00) (*)	376,07 (357,00–395,00)	393,50 (363,00–420,00)	400,97 (376,00–418,00)**	377,87 (360,00–394,00)	388,93 (360,00–400,00)

Интервал QTc (мс)	458,93 (483,00– 475,00)**^	477,23 (454,00– 490,00)**, **^	463,63 (427,00– 498,00)**^	467,80 (450,00– 483,00)**^	418,2 (393,00– 433,00)	429 (405,00– 439,00)
-------------------	----------------------------------	-----------------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	------------------------------	-------------------------

Примечание: \*^ – достоверность различий с вероятностью < 0,05 в основной и контрольной группах у лиц одного пола; \*\*^ – достоверность различий с вероятностью < 0,01 в основной и контрольной группах у лиц одного пола; (\*) – различия показателей между острой интоксикацией и абстинентным состоянием у лиц одного пола, достоверность различий с вероятностью < 0,05; \* – различия между показателями в острой интоксикации и абстинентном состоянии между мужчинами и женщинами соответственно, достоверность различий с вероятностью < 0,05; \*\* – различия между показателями в острой интоксикации и абстинентном состоянии между мужчинами и женщинами соответственно, достоверность различий с вероятностью < 0,01.

В ходе исследования выявлено отсутствие положительной динамики на фоне высоких значений дисперсии QT, что свидетельствует о сохранении у пациентов основной группы – нарушений процессов реполяризации в абстинентном периоде (табл. 2). Одним из возможных механизмов, способствующих дальнейшему росту числа пациентов с электрической гетерогенностью миокарда в абстинентный период, являются развивающиеся в этот период локальная экстрацеллюлярная гипокальциемия и гипокалиемия (табл. 3), что согласуется с результатами исследования, выявившими электролитно-метаболическую гетерогенность кардиомиоцитов, возникающую под воздействием алкоголя и продуктов его метаболизма в период острой интоксикации и абстиненции [19].

При сравнении выраженности электрической гетерогенности миокарда, в зависимости от электролитного баланса крови, проанализирована концентрация калия, кальция и магния у пациентов в острый и абстинентный периоды алкогольного воздействия. Было установлено, что в 7 % случаев в остром периоде алкогольной интоксикации наблюдаются более низкие, по сравнению с нормой, значения уровней калия обследуемых. В абстинентный, наиболее уязвимый по аритмогенному риску алкогольного воздействия, период снижение сывороточной концентрации калия у мужчин по сравнению с женщинами встречалось чаще (33 % vs 20 %; p < 0,05) (табл. 3).

Таблица 3

## Электролиты сыворотки крови (Me (Q25–Q75))

Параметры	Основная группа				Контрольная группа (n = 30)	
	Острый период (n = 60)		Абстинентный период (n = 60)			
	Женщины (n = 30)	Мужчины (n = 30)	Женщины (n = 30)	Мужчины (n = 30)	Женщины (n = 15)	Мужчины (n = 15)
Уровень калия (ммоль/л)	4,21 (4,00–4,50)(*)	4,14 (3,80–4,40)	4,04 (3,60–4,40)	3,85 (3,50– 4,40)(*), *^	4,15 (3,90–4,30)	4,23 (3,90–4,50)
Уровень калия у пациентов с гипокалиемией (ммоль/л)	3,30 (3,20–3,40)	3,30 (3,10–3,50)	3,33 (3,10–3,50)	3,32 (3,20–3,50)	-	-
Частота встречаемости пациентов с гипокалиемией в %	7 %	7 %	20 %	33 %	-	-
Уровень кальция (ммоль/л)	2,25 (2,10–2,40)*^	2,31 (2,20–2,40)	2,22 (2,10– 2,30)**, **^	2,36 (2,30– 2,50)**^	2,36 (2,30–2,50)	2,25 (2,10–2,40)
Уровень магния (ммоль/л)	0,89 (0,87–0,90)	0,87 (0,83–0,9)*^	0,88 (0,86–0,90)	0,89 (0,87–0,91) (*)	0,88 (0,85–0,93)	0,897 (0,81–0,96)

Примечание: \*^ – достоверность различий с вероятностью < 0,05 в основной и контрольной группах у лиц одного пола; \*\*^ – достоверность различий с вероятностью < 0,01 в основной и контрольной группах у лиц одного пола; (\*) – различия показателей между острой интоксикацией и абстинентным состоянием у лиц одного пола, достоверность различий с вероятностью < 0,05; \* – различия между показателями в острой интоксикации и в абстинентном состоянии между мужчинами и женщинами соответственно, достоверность различий с вероятностью < 0,05; \*\* – различия между показателями в острой интоксикации и в абстинентном состоянии между мужчинами и женщинами соответственно, достоверность различий с вероятностью < 0,01.

Обращает на себя внимание снижение сывороточной концентрации кальция у женщин как в острый, так и абстинентный периоды алкогольной интоксикации, в то время как у мужчин, наоборот, наблюдается некоторое ее повышение (табл. 3). Механизм данного явления у мужчин требует изучения.

Изменения на стандартной ЭКГ характеризовались преимущественно единичной предсердной и желудочковой экстрасистолией, которая не имела гендерных различий. Имеющиеся в научной литературе сведения о кардиопротективном эффекте малых доз этианола [20–22] не нашли своего подтверждения по влиянию на электрическую активность кардиомиоцитов. Выявленная более чем в половине случаев (60 %) повышенная дисперсия интервала Q-Td (50 мс и более) среди всех алкогользависимых пациентов, наряду с ростом числа таких пациентов в абстинентный период (табл. 2), подтверждается данными литературы, согласно которым наиболее высокая аритмогенная активность миокарда наблюдается именно в период абstinенции [13–18].

## ЛИТЕРАТУРА

- Гуревич М. А., Кузьменко Н. А. Алкогольное поражение сердца // РМЖ. 2016. № 19. С. 1281–1284.
- Кактурский Л. В. Клиническая морфология алкогольной кардиомиопатии // Архив патологии. 2009. № 5. С. 21–22.
- Иванов Г. Г. и др. Электрокардиография высокого разрешения. М. : Триада-Х, 2003. 304 с.
- Meehan J., Piano M. R., Solaro R. J. et al. Heavy Long-Term Ethanol Consumption Induces an  $\alpha$ - to  $\beta$ -Myosin Heavy Chain Isoforms Transition in Rat // Basic Res Cardiol. 1999. Vol. 94. P. 481–488.
- Моисеев В. С., Шелепин А. А. Алкоголь и болезни сердца : руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 162 с.
- Тепляков А. Т., Камаев Д. Ю., Калюжин В. В., Пушникова Е. Ю., Калюжина Е. В., Степачева Т. А. Прогностическое значение дисперсии интервала QT электрокардиограммы у больных инфарктом миокарда // Бюл. сиб. медицины. 2006. № 1. С. 91–96.
- Богатырева М. М-Б. Поздние потенциалы желудочков: значимость в клинической практике // Междунар. журн. сердца и сосудист. заболеваний. 2018. № 20. С. 4–14.
- Довгалевский П. Я., Рыбак О. К., Бурлака А. Н., Лазарева Е. В., Каткова Л. А., Довгалевский Я. П., Раковский М. Е. Временная негомогенность реполяризации миокарда желудочков у практически здоровых людей: нормативные значения длительности и дисперсии интервала QT и его производных // Вестник аритмологии. 2006. № 44. С. 30–34.
- Рыбак О. К., Довгалевский Я. П., Фурман Н. В., Бурлака А. Н., Дурнова Н. Ю. Оценка негомогенности процессов реполяризации у больных инфарктом миокарда по временной вариабельности (дисперсии) интервала QT и динамике первой производной электрокардиограммы // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2011. № 5. С. 51–56.
- Тайжанова Д. Ж., Романюк Ю. Л. Синдром удлиненного интервала QT: вопросы диагностики и лечения // Междунар. журн. приклад. и фундамент. исследований. 2015. № 3–2. С. 218–221.
- Лиманкина И. Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии // Вестник аритмологии. 2008. № 52. С. 66–71.
- Киркина Н. Ю., Вольнягина А. С. Синдром удлиненного интервала QT // Клинич. медицина и фармакология. 2018. № 1. С. 2–10.
- Аксельрод А. С., Сыркин А. Л. Индуцированные нарушения сердечного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью: варианты аритмий, механизмы их возникновения, особенности течения и антиаритмической терапии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. № 2. С. 124–131.

Таким образом, проведенные исследования электрофизиологических свойств миокарда у лиц молодого возраста без манифестирующей кардиальной патологии выявили нарушения процессов де- и реполяризации. При этом у алкогользависимых пациентов молодого возраста гендерные различия в электрофизиологических нарушениях проявлялись как по частоте, так и по динамике изменений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алкогольиндукционная электрическая гетерогенность миокарда характеризуется гендерными особенностями по частоте и выраженности нарушений процессов реполяризации в остром и абстинентном периодах алкогольного экзесса.

Электрофизиологические нарушения миокарда в абстинентном периоде сопровождаются изменениями электролитного баланса в виде снижения концентраций калия у мужчин и кальция – у женщин.

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

## REFERENCES

- Gurevich M. A., Kuzmenko N. A. Alcoholic Heart Defeat // RMJ. 2016. No. 19. P. 1281–1284. (In Russian).
- Kakturnsky L. V. Clinical Morphology of Alcohol Cardiomyopathy // Archive of Pathology. 2009. No. 5. P. 21–22. (In Russian).
- Ivanov G. G. et al. High-Resolution Electrocardiography. Moscow : Triad-X, 2003. 304 p. (In Russian).
- Meehan J., Piano M. R., Solaro R. J. et al. Heavy Long-Term Ethanol Consumption Induces an  $\alpha$ - to  $\beta$ -Myosin Heavy Chain Isoforms Transition in Rat // Basic Res Cardiol. 1999. Vol. 94. P. 481–488.
- Moseev V. S., Shelepin A. A. Alcoholic and benign heart : manual. Moscow : GOTAR-Media, 2009. 162 p. (In Russian).
- Teplyakov A. T., Kamayev D. Yu., Kalyuzhin V. V., Pushnikova E. Yu., Kalyuzhina E. V., Stepacheva T. A. Prognostic Value of the Dispersion Interval QT Electrocardiogram in Patients with Myocardial Infarction // Bul. of Siberian Medicine. 2006. No. 1. P. 91–96. (In Russian).
- Bogatyreva M. M-B. Late Ventricular Potentials: Significance in Clinical Practice // Internation. Journ. of Heart and Vascular Diseases. 2018. No. 20. P. 4–14. (In Russian).
- Dovgalevsky P. I., Rybak O. K., Burlaka A. N., Lazareva E. V., Katkova L. A., Dovgalevsky Y. P., Rakovskiy M. E. Temporary Inhomogeneity of Ventricular Myocardial Repolarization in Practically Healthy People: Normative Values of Duration and Dispersion of QT Interval and its Derivatives // Vestnik Arythmology. 2006. No. 44. P. 30–34. (In Russian).
- Rybak. O. K., Dovgalevsky Ya. P., Furman N. V., Burlaka A. N., Durnova N. Yu. Assessment of Inhomogeneity of Repolarization Processes in Patients with Myocardial Infarction by Time Variability (Dispersion) of QT Interval and Dynamics of the First Electrocardiogram Derivative // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011. No. 5. P. 51–56. (In Russian).
- Taizhanova D. J., Romanyuk Yu. L. Syndrome of Long Interval QT: Questions of Diagnostics and Treatment // Internation. Journ. of Applied and Basic Research. 2015. No. 3–2. P. 218–221. (In Russian).
- Limankina I. N. Long QT Interval Syndrome and Safety Problems of Psychopharmacotherapy // Vestnik Arrhythmology. 2008. No. 52. P. 66–71. (In Russian).
- Kirkina N. Yu., Volnyagina A. S. Syndrome of Long Interval QT // Clinical Medicine and Pharmacology. 2018. No. 1. P. 2–10. (In Russian).
- Aksel'rod A. S., Syrkin A. L. Alcohol-Induced Cardiac Rhythm Disorders in Patients with Alcohol Dependence: Types of Arrhythmias, Mechanisms of Origin, Particularities of Course and Antiarrhythmic Therapy // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015. No. 2. P. 124–131. (In Russian).

14. Аксельрод А. С. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с алкогольной болезнью: проспективное исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. : Первый моск. гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова, 2012. 49 с.
15. Tonelo D., Providência R., Gonçalves L. Holiday Heart Syndrome Revisited after 34 Years // Arq Bras Cardiol. 2013. Vol. 101, No. 2. P. 183–189.
16. Hémery Y., Broustet H., Guiraudet O., Schiano P., Godreuil C., Plotton C., Ollivier J. P. Alcohol and Rhythm Disorders // Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2000. Vol. 49, No. 8. P. 473–479.
17. Day C. A. McCorub J. M., Campbell R. W. F. QT Dispersion: An Indication of Arrhythmia Risk in Patient with Long QT Intervals // Br Heart J. 1990. Vol. 63. P. 342–377.
18. Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Полякова И. П. Электрофизиологическая негомогенность миокарда у больных с желудочковыми аритмиями различного генеза // Кардиология. 1977. № 2. С. 22–26.
19. Резников К. М. Роль биогенной воды организма в формировании фармакологических эффектов лекарственных средств // Приклад. информацион. аспекты медицины. 2009. № 2. С. 3–7.
20. Pearson T. A. Alcohol and Heart Disease // Circulation. 1996. Vol. 94, No. 11. P. 3023–3025.
21. Brien S. E., Ronksley P. E., Turner B. J., Mukamal K. J., Ghali W. A. Effect of Alcohol Consumption on Biological Markers Associated with Risk of Coronary Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Interventional Studies // BMJ. 2011. Vol. 342. P. d636.
22. Costanzo S., Di Castelnuovo A., Donati M. B., Iacoviello L., de Gaetano G. Alcohol Consumption and Mortality in Patients with Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis // JACC. 2010. Vol. 55, No. 13. P. 1339–1347.
14. Akselrod A. S. Serdechno-sosudistaia patologija u patsientov s alkogolnoi bolezniu: prospektivnoe issledovanie : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moskow : Pervyi mosk. gos. med. un-t im. I. M. Sechenova, 2012. 49 p. (In Russian).
15. Tonelo D., Providência R., Gonçalves L. Holiday Heart Syndrome Revisited after 34 Years // Arq Bras Cardiol. 2013 Aug. Vol. 101, No. 2. P. 183–189.
16. Hémery Y., Broustet H., Guiraudet O., Schiano P., Godreuil C., Plotton C., Ollivier J. P. Alcohol and Rhythm Disorders // Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2000. Vol. 49, No. 8. P. 473–479.
17. Day C. A. McCorub J. M., Campbell R. W. F. QT Dispersion: An Indication of Arrhythmia Risk in Patient with Long QT Intervals // Br Heart J. 1990. Vol. 63. P. 342–377.
18. Bokeriya L. A., Golukhova E. Z., Poliakova I. P. Elektrofiziologicheskaja negomogennost miokarda u bolnykh s zheludochkovymi aritmiami razlichnogo geneza // Kardiologija. 1977. No. 2. P. 22–26. (In Russian).
19. Resnikov K. M. The Role of Biogenic Water in the Formation of Pharmacological Effects of Drugs // Journal of Applied Information Aspects of Medicine. 2009. No. 2. P. 3–7. (In Russian).
20. Pearson T. A. Alcohol and heart disease // Circulation. 1996. Dec 1. Vol. 94, No. 11. P. 3023–3025.
21. Brien S. E., Ronksley P. E., Turner B. J., Mukamal K. J., Ghali W. A. Effect of Alcohol Consumption on Biological Markers Associated with Risk of Coronary Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Interventional Studies // BMJ. 2011. Vol. 342. P. d636.
22. Costanzo S., Di Castelnuovo A., Donati M. B., Iacoviello L., de Gaetano G. Alcohol Consumption and Mortality in Patients with Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis // JACC. 2010. Vol. 55, No. 13. P. 1339–1347.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Белогубов Павел Васильевич** – аспирант кафедры факультетской терапии, Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия.

ORCID: 0000-0002-8377-1569.

E-mail: pavelbelogubov@yandex.ru

**Рузов Виктор Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой факультетской терапии, Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия.

ORCID: 0000-0001-7510-3504.

E-mail: viruzov@yandex.ru

**Бутов Александр Александрович** – доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой прикладной математики, Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия.

ORCID: 0000-0002-8322-9892.

E-mail: pm@ulsu.ru

**Бурмистрова Валентина Геннадьевна** – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры прикладной математики, Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия.

ORCID: 0000-0002-0789-0857.

E-mail: valya\_220281@mail.ru

**Шарафутдинова Ризида Рафаэлевна** – аспирант кафедры факультетской терапии, Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия.

ORCID: 0000-0003-2768-5452.

E-mail: rizida.rafaelevna@gmail.com

**Белогубова Ксения Николаевна** – студент, Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия.

ORCID: 0000-0002-2948-1907.

E-mail: Abramchukks@mail.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Pavel V. Belogubov** – Postgraduate, Department of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-8377-1569.

E-mail: pavelbelogubov@yandex.ru

**Viktor I. Ruzov** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head, Department of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

ORCID: 0000-0001-7510-3504.

E-mail: viruzov@yandex.ru

**Aleksandr A. Butov** – Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Professor, Head, Department of Applied Mathematics, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-8322-9892.

E-mail: pm@ulsu.ru

**Valentina G. Burmistrova** – Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Associate Professor, Department of Applied Mathematics, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-0789-0857.

E-mail: valya\_220281@mail.ru

**Rizida R. Sharafutdinova** – Postgraduate, Department of Faculty Therapy, Assistant Professor, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

ORCID: 0000-0003-2768-5452.

E-mail: rizida.rafaelevna@gmail.com

**Kseniya N. Belogubova** – Student, Medical Faculty, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-2948-1907.

E-mail: Abramchukks@mail.ru

# ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИОЙОДТЕРАПИИ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

**А. М. Сульдин<sup>1</sup>, Н. С. Брынза<sup>1</sup>, П. Ю. Сироткина<sup>1</sup>, И. Г. Лузина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень, Россия

**Цель** – оценить отдаленные результаты радиоийодтерапии диффузного токсического зоба у пациентов радиологического отделения многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город» (Тюмень). **Материал и методы.** В исследование включены 152 пациента, прошедших курс радиоийодтерапии по поводу диффузного токсического зоба в 2018–2019 гг. Оценены клинико-лабораторные результаты и качество жизни через 6 месяцев после лечения. **Результаты.** Клинико-лабораторный эффект лечения достигнут у 96,7 % обследованных, большинством пациентов отмечено улучшение показателей качества жизни.

**Ключевые слова:** радиоийодтерапия, диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз.

**Шифр специальности:** 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия.

**Автор для переписки:** Сульдин Александр Михайлович, e-mail: souldine@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания органов эндокринной системы, в частности щитовидной железы, занимают одно из ведущих мест в патологии внутренних органов. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – болезнь Грейвса – является основной причиной тиреотоксикоза и по распространенности занимает второе место среди заболеваний щитовидной железы после эндемического зоба. Предрасполагающими факторами развития ДТЗ являются женский пол, табакокурение, генетическая предрасположенность, проживание на территории йодного дефицита [1–2]. На территории РФ в целом и Западной Сиби-

ри в частности в связи с выраженным дефицитом йода распространенность ДТЗ находится на высоком уровне [3]. Заболевание поражает главным образом лиц трудоспособного возраста (пик заболеваемости приходится на возраст от 40 до 60 лет) [4], снижает качество жизни и наносит социально-экономический ущерб.

Проявления тиреотоксикоза выходят за рамки его локального воздействия на щитовидную железу [5]. Длительно персистируя, он приводит к развитию тяжелых осложнений. Существует три основных метода лечения ДТЗ: фармакотерапия, хирургический метод

## LONG-TERM RESULTS OF THE RADIOIODINE THERAPY IN CASES OF GRAVES' DISEASE

**A. M. SULDIN<sup>1</sup>, N. S. BRYNZA<sup>1</sup>, P. YU. SIROTKINA<sup>1</sup>, I. G. LUZINA<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Multidisciplinary Clinical Medical Center "Meditinskii gorod", Tyumen, Russia

**The study aims** to evaluate the long-term results of the radioiodine therapy in the presence of Graves' disease in patients of the radiological department of the Multidisciplinary Clinical Medical Center "Meditinskii gorod", Tyumen. **Material and methods.** The study includes 152 patients with Graves' disease who received radioiodine therapy in 2018–2019. Clinical and laboratory outcomes as well as the quality of life are evaluated six months after the treatment. **Results.** The therapeutic success of radioiodine treatment was achieved in 96.7% of cases and most of the patients noted a significant improvement in the quality of life.

**Keywords:** radioiodine therapy, Graves' disease, thyrotoxicosis.

**Code:** 14.01.13 Radiology and Radiation Therapy.

**Corresponding Author:** Aleksandr M. Suldin, e-mail: souldine@mail.ru

и терапия радиоактивным йодом. Среди радикальных методов в РФ до настоящего времени доминирует хирургическое лечение, в то время как в мире отмечается увеличение роли радиоийодтерапии (РЙТ) как более эффективного, безопасного и простого метода.

До настоящего момента нет общего мнения по поводу единой тактики лечения заболеваний щитовидной железы, ее определяют множество факторов, включая доступность разных методов. Тем не менее первой линией лечения в нашей стране является консервативная тиреостатическая терапия, которая проводится в амбулаторном порядке. В качестве тиреостатиков используются: тиамазол (метизол, метимазол, тирозол, мерказолил) и пропицил (пропилтиоурацил). Основным недостатком тиреостатической терапии является достаточно высокий риск развития рецидива тиреотоксикоза после ее прекращения и, соответственно, относительно низкая вероятность стойкой ремиссии. Вероятность рецидива заболевания составляет от 20 до 80 % [2, 6], низкая вероятность стойкой ремиссии – у 20–25 % больных [7], особенно это касается пациентов с большим объемом щитовидной железы, тяжелым тиреотоксикозом, длительностью заболевания более 18 месяцев. В ряде случаев прием тиреостатических препаратов невозможен (аллергические реакции, проживание в отдаленных местностях без возможности постоянного контроля показателей).

Хирургическое лечение ДТЗ – тиреоидэктомия – довольно эффективно у 80–90 % больных [8], приводит к существенному улучшению качества жизни пациентов [9–10]. Однако используется в мире все реже ввиду высокой стоимости (длительность лечения 2–3 недели), риска развития тяжелых осложнений и летальности. Операции при ДТЗ относятся к технически сложным видам хирургического вмешательства по многим причинам: тесное взаимоотношение с жизненно важными, малыми по размеру анатомическими структурами; спаечный процесс; большое число полнокровных тонкостенных и нередко аномально развитых сосудов; повышенная кровоточивость в результате лечения тиреостатическими препаратами [11] и, как следствие, высокий риск возникновения кровотечения в раннем послеоперационном периоде – от 0,3 до 5 % случаев [12]; травмы верхнего и нижнего горланных нервов – от 0,15 до 58 % [6]; развитие паралича гортани – до 43 % [13]; удаление околощитовидных желез и, как следствие, развитие гипопаратиреоза – в 0,5–3,9 % случаев [11]. По данным некоторых авторов [14], послеоперационная летальность может достигать 3,1 %. Среди недостатков для пациентов также отмечается косметический дефект.

Наиболее перспективным методом лечения ДТЗ является радиоийодтерапия (РЙТ). Главными ее достоинствами являются:

- высокая эффективность – по данным международных и российских исследований, стойкий эффект отмечается у 78–95 % пациентов [8, 15–17] в сравнении с 45,6 % при медикаментозной терапии, минимальный риск рецидива тиреотоксикоза (при необходимости курс лечения можно повторить);
- минимальный риск осложнений (йодиндуцированный тиреотоксикоз, тиреотоксический криз, лучевой тиреоидит в 2–6 % случаев, непереносимость препаратов йода), отсутствие тяжелых осложнений;

- нет ограничений по возрасту и наличию любого сопутствующего заболевания, противопоказаниями являются лишь беременность, лактация и общее тяжелое состояние;
- минимальные сроки лечения;
- простота контроля за состоянием пациентов [6, 8].

К недостаткам этого метода лечения относится отсроченный эффект: гипотиреоз наступает через 1–6 месяцев после лечения, в этот период больные нуждаются в медикаментозном лечении.

Тератогенный эффект радиоактивного йода не доказан, риски развития рака щитовидной железы, лейкозов, любого другого рака и генетических или эмбриональных дефектов, по общепринятым мнению специалистов по радиационной гигиене, достоверно ниже таких же рисков эндогенного возникновения тех же заболеваний. Лучевые нагрузки на население и персонал при радиоийодтерапии представляют ограниченный риск по сравнению с общей проблемой загрязнения окружающей среды [18]. Таким образом, опасения, связанные с радиоактивным загрязнением окружающей среды, не обоснованы, радиоийодтерапия во всем мире признана как хорошо переносимая, безопасная и эффективная процедура. По достижении гипотиреоза лечение сводится только к заместительной терапии аналогами гормонов щитовидной железы. Изобретение левотироксина сделало для пациентов процесс приема лекарственных препаратов необременительным.

**Цель** – оценить отдаленные результаты радиоийодтерапии диффузного токсического зоба у пациентов радиологического отделения многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город» г. Тюмени.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 152 пациента, прошедших курс радиоийодтерапии по поводу диффузного токсического зоба в 2018–2019 гг. в радиологическом отделении № 3 многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город» г. Тюмени. Показаниями к РЙТ являлись: рецидив тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения; невозможность приема тиреостатических препаратов; отсутствие условий для консервативного лечения и наблюдения за больным; рецидив тиреотоксикоза после хирургического лечения. Среди пациентов 121 (80 %) женщина и 31 (20 %) мужчина. Средний возраст пациентов составил 46 лет. Результаты оценивались по истечении 6 месяцев после проведенного курса.

Лабораторно эффективность проведенного курса РЙТ оценивалась по уровню тиреотропного гормона (ТТГ). Эутиреоз и тиреотоксикоз, сохраняющиеся в течение 6 месяцев и более, рассматривались как рецидив. Критерием эффективности лечения являлось достижение гипотиреоза (ТТГ стабильно выше 4,5 мкМЕ/мл). По достижении гипотиреоза всем пациентам был назначен препарат левотироксина натрия с заместительной целью. Также были оценены другие клинические параметры и социально-гигиенический статус пациентов. Субъективная оценка эффективности лечения проводилась с помощью опросника, составленного на основе опросника оценки качества жизни ВОЗ WHOQOL-BREF (вопросы сферы 1 «Физиче-

ское и психологическое благополучие). Результаты обрабатывались методами статистического анализа. Данные, полученные при исследовании, были сгруппированы по признаку достижения/недостижения лабораторного эффекта проведенного курса РЙТ: первая группа – с достигнутым результатом, вторая группа – с рецидивом тиреотоксикоза.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность среди всех прошедших курс радиоидтерапии достигнута у 96,7 % (147 чел.), у 3,7 % (5 чел.) развился рецидив тиреотоксикоза. Из 152 пролеченных 98,7 % (150 чел.) отметили значительное улучшение общего состояния: стабилизировался вес, уменьшился дискомфорт в области шеи, уменьшились глазные симптомы, улучшилась толерантность к физической нагрузке, пациенты ведут активный образ жизни, занимаются спортом, отдыхают на южных курортах и не испытывают ограничений. При этом улучшение отметили 100 % из первой группы и 60 % (3 чел.) – из второй группы. 40 % (2 чел.) пациентов с недостигнутым клиническим эффектом РЙТ не заметили изменений состояния, однако при этом отметили, что ухудшений нет. Подавляющее большинство – 143 чел. (94 %) – отмечают, что спустя полгода после лечения уменьшилось количество и кратность приема медикаментов, пациенты стали в меньшей степени нуждаться в медицинской помощи, обращении в лечебные учреждения. Необходимо отметить, что непременным условием хорошего самочувствия является адекватная терапия постлучевого гипотиреоза. Пациенты с рецидивом тиреотоксикоза не отметили разницы в степени нуждаемости в медицинской помощи до и после курса РЙТ. Улучшение способности выполнять повседневные обязанности отметили 149 чел., в том числе 2 респондента из второй группы, что в целом составляет 98 % опрошенных респондентов. Эмоциональное состояние опрошенных после курса лечения радиоактивным йодом в большинстве случаев улучшилось (уменьшились тревога, раздражительность) – у 141 чел. в первой группе (96 %) и у 3 чел. во второй группе (60 %); не изменилось у 6 чел. из первой группы (4 %) и 2 чел. из второй группы (40 %). Какой-либо зависимости от возраста не отмечено. Отсутствие изменений эмоционального фона у 8 чел. связано с индивидуальными особенностями, сопутствующими заболеваниями и семейными обстоятельствами пациентов. Нарушение сна до проведенного лечения отмечали 28 чел. в первой группе опрошенных, что составило 5,4 %. Преимущественно нарушение сна отмечали женщины – 21 чел. (75 %). Большинство отметили улучшение качества сна без применения специальных снотворных средств спустя несколько месяцев после курса РЙТ – 25 чел. (89 %).

В доступной нам литературе мы не встретили обсуждения изменений качества жизни пациентов, прошедших курс радиоидтерапии. Так, Т. Р. Мамедова [19–20] утверждает, что качество жизни после хирургического метода и после радиоидтерапии существенно не отличается и зависит от степени компенсации гипотиреоза.

При анализе результатов лечения были рассмотрены основные социально-гигиенические и клинические параметры пациентов. В распределении опрошенных по полу отмечается явное преобладание женщин – 80 %. В группе опрошенных с рецидивом заболевания также большинство пациентов женского

пола – 60 %. Среди обоих полов с одинаковым соотношением от всего количества опрошенных преобладает возрастная группа от 31 года до 50 лет – 54 %; лиц от 18 до 30 лет – 8 %; от 51 года до 70 лет – 36 %; старше 70 лет – 2 %.

В группе пациентов с рецидивом тиреотоксикоза среди женщин: преобладает возрастная группа от 31 года до 50 лет (2/3), от 51 года до 70 лет – 1 женщина; среди мужчин: от 51 года до 70 лет – 1 чел., старше 70 лет – 1 чел. Доля курящих среди всех опрошенных составила 36,8 % (56 чел.), среди лиц с рецидивом ДТЗ – 60 % (3 чел.), в процентном соотношении по данному показателю лидируют мужчины (51,7 %). При этом наибольший процент курящих наблюдается в группе от 31 года до 50 лет – 64,3 %, от 51 года до 70 лет – 30,3 %, от 18 до 30 лет – 3,6 %, старше 70 лет – 1,8 %. Из общего числа опрошенных указали на наличие заболеваний щитовидной железы у родственников 33 чел. (21,7 %). Эта цифра практически одинакова в группах опрошенных с достигнутым и недостигнутым гипотиреозом – 21 % и 20 % соответственно. Большинство опрошенных первой группы на момент начала курса имели стаж заболевания: от 1 года до 3 лет – 55,8 % (82 чел.); более 3 лет – 36,1 % (53 чел.); менее 1 года – 8,1 % (12 чел.). Во второй группе 100 % опрошенных страдали ДТЗ более 3 лет. По объему щитовидной железы в обеих группах преобладают пациенты с увеличенным объемом до  $40 \text{ см}^3$  – 70 % (103 чел.) и 60 % (3 чел.) соответственно. Осложнения тиреотоксикоза имеет большая часть – 77 % (117 чел.) опрошенных (14,5 % – с офтальмопатией, 69 % – с миокардиодистрофией), при этом в группе респондентов с рецидивом осложненное течение наблюдается в 100 % случаев (миокардиодистрофия – 100 %, эндокринная офтальмопатия – в 20 %). Среди опрошенных, для которых курс РЙТ оказался эффективным, 51 % (75 чел.) не имели сопутствующей патологии, в группе пациентов с рецидивом сопутствующая патология выявлялась в 100 % случаев. Сопутствующие поражения сердечно-сосудистой системы имеют 30 % респондентов (44 чел.) первой группы (из них 77,3 % – лица старше 50 лет), 100 % – второй группы, другие эндокринные заболевания и заболевания ЖКТ – 17 % (25 чел.) и 8,8 % (13 чел.) опрошенных первой и второй группы соответственно.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные показывают, что терапия радиоактивным йодом при диффузном токсическом зобе является высокоэффективным методом лечения, приводит к существенному улучшению качества жизни пациентов, в том числе пациентов с недостигнутым лабораторным эффектом (рецидивом тиреотоксикоза) после курса. Ухудшение состояния после курса не наблюдалось ни в одном случае среди опрошенных пациентов. Поскольку метод РЙТ в нашем исследовании подтверждает свою высокую эффективность, возникают затруднения в оценке факторов, оказывающих влияние на вероятность рецидива заболевания. В проведенном исследовании рецидив тиреотоксикоза был зафиксирован преимущественно у лиц со следующими клиническими и социально-гигиеническими параметрами: женский пол (60 %); курящие (60 %); со стажем заболевания более 3 лет (100 %); с увеличенным до  $40 \text{ см}^3$  объемом щитовидной железы (60 %); с осложнениями тиреотоксикоза (100 %); имеющие сопутствующую сердечно-сосудистую патологию (100 %).

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

- Manji N., Carr-Smith J. D., Boelaert K., et al. Influences of Age, Gender, Smoking, and Family History on Autoimmune Thyroid Disease Phenotype // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006. Vol. 91, No. 12. P. 4873–4880.
- Wang J., Qin L. Radioiodine Therapy versus Antithyroid Drugs in Graves' Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // The British journal of radiology. 2016. Vol. 89, No. 1064.
- Хинталь Т. В. Дефицит йода и йоддефицитные заболевания: актуальность проблемы профилактики и лечения в Российской Федерации // Terra medica nova. 2010. Т. 1. С. 25–28.
- Hussain Y. S., Hookham J. C., Allahabadi A., Balasubramanian S. P. Epidemiology, Management and Outcomes of Graves' Disease – Real Life Data // Endocrine. 2017. Vol. 56, No. 3. P. 568–578.
- Girgis C. M., Champion B. L., Wall J. R. Current Concepts in Graves' Disease // Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2011. Vol. 2, No. 3. P. 135–144.
- Бебезов Б. Х., Иуралиев М. А., Какчеева Т. Т. и др. Тактика лечения диффузного токсического зоба // Клинич. медицина. 2013. Т. 91, № 9. С. 61–67.
- Ветшев П. С., Балаболкин М. И., Петунина Н. А., Трухина Л. В. Возможности прогнозирования результатов лечения диффузного токсического зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы IX Рос. симпозиума по хирургической эндокринологии, 27–29 сентября 2000 г., Челябинск. Челябинск : Челяб. дом печати, 2000. С. 78–80.
- Елишев В. Г., Аверина Н. В., Шабалина Т. И. Опыт применения радиоийодтерапии тиреотоксикоза // Тюмен. мед. журн. 2013. Т. 15, № 4. С. 78–80.
- Мирходжаев И. А., Зухуров С. Э., Хамроев У. П. Оценка эффективности хирургического лечения диффузного токсического зоба // Биология и интегратив. медицина. 2017. № 4. С. 142–151.
- Стяжкина С. Н., Леднева А. В., Порываева Е. Л. Оценка качества жизни пациентов с диффузным токсическим зобом после проведенной тиреоидэктомии // Креатив. хирургия и онкология. 2019. № 1. С. 26–30.
- Бондаренко В. О. Методика хирургического лечения диффузного токсического зоба // Хирургия. 2001. № 6. С. 4–7.
- Трунин Е. М. Диффузный токсический зоб. Комплексная диагностика, консервативная терапия, хирургическое лечение. СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2006. 182 с.
- Вьет Н. К. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения токсического зоба : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 29 с.
- Linos D. A., Karakitsos D., Papademetriou J. Should the Primary Treatment of Hyperthyroidism be Surgical? // Eur J Surg. 1997. Vol. 163, No. 9. P. 651–657.
- Важенин А. В., Васильева Е. Б., Берсенёва О. В., Гелиашвили Т. М. Радиоийодтерапия тиреотоксикоза в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины : сб. тез. Конгресса рос. общества рентгенологов и радиологов, 8–10 ноя. 2018 г., Москва. СПб. : Санкт-Петербург. общество. организация «Человек и его здоровье», 2018. С. 25–25.
- Солодкий В. А., Фомин Д. К., Галушко Д. А., Пестрицкая Е. А. Высокодозная радиоийодтерапия болезни Грейвса // Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2013. Т. 4. № 13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vysokodoznaya-radioyodterapiya-bolezni-greyvs> (дата обращения: 12.12.2019).
- Cardoso Lu, Rodrigues D, Silva M, et al. Predictive Factors of Outcomes in Radioiodine Treatment for Graves' Disease // Endocrine Abstracts. 2016. No. 41. URL: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0041/ea0041GP207> (дата обращения: 12.12.2019).
- Гарбузов П. И., Наркевич Б. Я. Есть ли перспективы для радиоийодтерапии больных тиреотоксикозом в России? // Клинич. и эксперимент. тиреоидология. 2009. Т. 5, № 1. С. 3–7.
- Древаль А. В., Нечеева О. А., Мамедова Т. Р. Качество жизни и психоэмоциональный статус у больных, получивших лечение радиоийодом в зависимости от тиреоидного статуса // Врач-аспирант. 2011. Т. 49, № 6.3. С. 431–438.

- Manji N., Carr-Smith J. D., Boelaert K. et al. Influences of Age, Gender, Smoking, and Family History on Autoimmune Thyroid Disease Phenotype // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006. Vol. 91, No. 12. P. 4873–4880.
- Wang J., Qin L. Radioiodine Therapy versus Antithyroid Drugs in Graves' Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // The British journal of radiology. 2016. Vol. 89, No. 1064.
- Khintal T. V. Defitsit ioda i ioddefitsitnye zabolevaniya: aktualnost problemy profilaktiki i lecheniya v Rossiiskoi Federatsii // Terra medica nova. 2010. Vol. 1. P. 25–28. (In Russian).
- Hussain Y. S., Hookham J. C., Allahabadi A., Balasubramanian S. P. Epidemiology, Management and Outcomes of Graves' Disease – Real Life Data // Endocrine. 2017. Vol. 56, No. 3. P. 568–578.
- Girgis C. M., Champion B. L., Wall J. R. Current Concepts in Graves' Disease // Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2011. Vol. 2, No. 3. P. 135–144.
- Bebezov B. Kh., Iuraliev M. A., Kakcheeva T. T. et al. Taktika lecheniya diffuznogo toksicheskogo zoba // Klinich. meditsina. 2013. Vol. 91, No. 9. P. 61–67. (In Russian).
- Vetshev P. S., Balabolkin M. I., Petunina N. A., Trukhina L. V. Vozmozhnosti prognozirovaniia rezul'tatov lecheniya diffuznogo toksicheskogo zoba // Sovremennye aspekty khirurgicheskoi endokrinologii : Proceedings of the Ninth Russian Symposium on Surgical Endocrinology, September 27–29, 2000, Chelyabinsk. Chelyabinsk : Cheliab. dom pechati, 2000. P. 78–80. (In Russian).
- Elishev V. G., Averina N. V., Shabalina T. I. Opyt primeneniia radioiodoterapii tireotoksikoza // Tiumen. Med. zhurn. 2013. Vol. 15, No. 4. P. 78–80. (In Russian).
- Mirkhodzhaev I. A., Zukhurov S. E., Khamroev U. P. Otsenka effektivnosti khirurgicheskogo lecheniya diffuznogo toksicheskogo zoba // Biologiya i integrative. meditsina. 2017. No. 4. P. 142–151. (In Russian).
- Styazhkina S. N., Ledneva A. V., Poryvaeva E. L. Otsenka kachestva zhizni patientsov s diffuznym toksicheskim zobom posle provedennoi tireoidektomii // Kreativ. khirurgiya i onkologiya. 2019. No. P. 26–30. (In Russian).
- Bondarenko V. O. Metodika khirurgicheskogo lecheniya diffuznogo toksicheskogo zoba // Khirurgiya. 2001. No. 6. P. 4–7. (In Russian).
- Trunin E. M. Diffuznyi toksicheskiy zob. Kompleksnaia diagnostika, konservativnaia terapiia, khirurgicheskoe lechenie. Saint Petersburg : ELBI-SPb, 2006. 182 p. (In Russian).
- Vet N. K. Blizhaišie i otdalennye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya toksicheskogo zoba: Extended abstract of Cand. Sci. dissertation (Medicine). Moscow, 2000. 29 p. (In Russian).
- Linos D. A., Karakitsos D., Papademetriou J. Should the Primary Treatment of Hyperthyroidism be Surgical? // Eur J Surg. 1997. Vol. 163, No. 9. P. 651–657.
- Vazhenin A. V., Vasileva E. B., Berseneva O. V., Geliashvili T. M. Radioidoterapiia tireotoksikoza v GBUZ «Cheliabinskii oblastnoi klinicheskii tsentr onkologii i iadernoi meditsiny» // Collection of abstracts of the Congress of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists, November 8–10, 2018, Moscow. Saint Petersburg : Sankt-Peterburg. Obshchestv. organizatsiiia "Chelovek i ego zdorove" 2018. P. 25–25. (In Russian).
- Solodkii V. A., Fomin D. K., Galushko D. A., Pestritskaia E. A. Vysokodoznaya radioiodoterapiia bolezni Greivsa // Vestnik Ros. nauch. tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii. 2013. Vol. 4, No. 13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vysokodoznaya-radioyodoterapiya-bolezni-greyvs> (accessed: 12.12.2019). (In Russian).
- Cardoso Lu, Rodrigues D, Silva M, et al. Predictive Factors of Outcomes in Radioiodine Treatment for Graves' Disease // Endocrine Abstracts. 2016. No. 41. URL: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0041/ea0041GP207> (accessed: 12.12.2019).
- Garbuzov P. I., Narkevich B. Ya. Est li perspektivy dlya radioiodterapii bolnykh tireotoksikozom v Rossii? // Klinich. i eksperiment. tireoidologiya. 2009. Vol. 5, No. 1. P. 3–7. (In Russian).
- Dreval A. V., Nechayeva O. A., Mamedova T. R. Kachestvo zhizni i psichohemotsionalnyi status u bolnykh, poluchivshikh lechenie radioiodom v zavisimosti ot tireoidnogo statusa // Vrach-aspirant. 2011. Vol. 49, No. 6.3. P. 431–438. (In Russian).

20. Древаль А. В., Нечаева О. А., Гарбузов П. И., Мамедова Т. Р., Чих И. Д., Крылов В. В. Показатели качества жизни, психоэмоциональный статус больных диффузным токсическим зобом в отдаленные сроки после радиоидотерапии // Проблемы эндокринологии. 2012. № 5 С. 13–19.
20. Dreval A.V., Nechaeva O.A., Garbuzov P.I., Mamedova T.R., Chikh I.D., Krylov V. V. Pokazateli kachestva zhizni, psikhoemotsionalnyi status bolnykh diffuznym toksicheskim zobom v otdalennye sroki posle radioiodterapii // Problemy endokrinologii. 2012. No. 5. P. 13–19. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Сульдин Александр Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Институт непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Тюмень, Россия.

ORCID: 0000-0001-9325-5173; РИНЦ: 2261-7062.

E-mail: soulidine@mail.ru

**Брынза Наталья Семеновна** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Институт непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Тюмень, Россия.

**Сироткина Полина Юрьевна** – студент, Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Тюмень, Россия.

ORCID: 0000-0003-0992-5432; РИНЦ: 6516-9554.

E-mail: sirotkinapoly@yandex.ru

**Лузина Ирина Геннадьевна** – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Тюмень, Россия.

ORCID: 0000-0001-9526-7397; РИНЦ: 7996-9751.

E-mail: endocryny@yandex.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Aleksandr M. Suldin** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Public Health and Healthcare Department, Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

ORCID: 0000-0001-9325-5173; RSCI: 2261-7062.

E-mail: soulidine@mail.ru

**Natalya S. Brynza** – Doctor of Sciences (Medicine), Head, Public Health and Healthcare Department, Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

**Polina Yu. Sirotnina** – Student, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

ORCID: 0000-0003-0992-5432; RSCI: 6516-9554.

E-mail: sirotkinapoly@yandex.ru

**Irina G. Luzina** – Candidate of Sciences (Medicine), Endocrinologist, Multidisciplinary Clinical Medical Center “Meditinskii gorod”, Tyumen, Russia.

ORCID: 0000-0001-9526-7397; RSCI: 7996-9751.

E-mail: endocryny@yandex.ru

# ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕЦИДИВА ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ

**В. Д. Семкин<sup>1</sup>, С. С. Акимов<sup>2</sup>, К. В. Мазайшвили<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>2</sup> ООО «ИСЦ Восток», Балашиха, Россия

**Цель** – изучить отдаленные результаты лечения пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей методом эндовенозной лазерной облитерации и определить оптимальную тактику коррекции патологического кровотока при различных анатомических вариантах рецидива. **Материал и методы.** В основу работы легли результаты лечения 464 пациентов. Средний диаметр сафено-феморального или сафено-поплитеального соустий оперированных вен составил 0,85 см. Использовался лазерный аппарат с длиной волны 1 470 нм и постоянной скоростью автоматической обратной тракции световода – 0,5 мм/с. Период наблюдения после операции составил от 2 до 5 лет. **Результаты.** Срок появления клинической картины рецидива варикозной болезни в среднем составил 2,3 года (от 9 месяцев до 4 лет), частота рецидивов – 16 %. Основными причинами развития рецидива были технические и тактические ошибки. Диаметр вены, которую мы подвергаем коагуляции, является значимым фактором риска развития рецидива варикозного расширения вен ( $p < 0,001$ ). Клинический рецидив в другом венозном бассейне и за счет перфорантных вен развивается в 20 % случаев (при сроке наблюдения до 5 лет). Основными методами устранения патологического рефлюкса и варикозных вен при выявлении рецидива являются: лазерная облитерация, пенная склеротерапия, минифлебэктомия. Риск возникновения клинически значимого рецидива варикозной болезни можно снизить при активном поиске его возможных источников в процессе динамического наблюдения.

**Ключевые слова:** рецидив варикозной болезни, эндовенозная лазерная облитерация, реканализация, перфорантные вены, склеротерапия, технические и тактические ошибки.

**Шифр специальности:** 14.01.17 Хирургия.

**Автор для переписки:** Мазайшвили Константин Витальевич, e-mail: admin@antireflux.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Высокий процент рецидива варикозной болезни зачастую порождает недоверие среди пациентов к медицинской помощи, что в некоторых случаях может являться причиной отказа от лечения [1]. Эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО) приобрела черты «золотого стандарта» лечения варикозной болезни нижних конечностей. По данным Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко и соавт. [2], в специализированных клиниках Российской Федерации в 2017 г. этот метод выполнялся чаще, чем комбинированная флебэктомия. Усовершенствование устройств для выполнения ЭВЛО и стандартизация метода позволили значительно улучшить отдаленные результаты. Однако тактические и технические ошибки при проведении лазерной облитерации могут привести к неадекватной коагуляции структурных элементов венозной стенки и реканализации вены в послеоперационном периоде, а реканализация, в свою очередь, может являться субстратом для возникновения рецидива [3]. Частота клинического рецидива варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК) после ЭВЛО при наблюдении в период от 3 до 5 лет составляет 14,9–20,9 % [4–6]. При этом количество научных исследований и публикаций, систематизирующих и изучающих структуру возможных причин и источников рецидива ВБНК после ЭВЛО, на сегодняшний день невелико.

**Цель** – изучить отдаленные результаты лечения пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей методом эндовенозной лазерной облитерации, установить частоту и структуру рецидивов варикозной болезни, а также определить оптимальную тактику коррекции патологического кровотока при различных анатомических вариантах рецидива. Кроме того, необходимо изучать целесообразность повторного оперативного лечения этой патологии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу работы легли результаты лечения методом ЭВЛО 464 пациентов в период с июля 2014 по февраль 2017 г., из них 344 (74,1 %) женщины и 120 (25,9 %) мужчин. Обследование до операции и контрольные осмотры после операции, а также хирургическое лечение больных осуществлялись в условиях специализированного амбулаторного медицинского центра.

У всех пациентов, включенных в исследование, имелась первичная варикозная болезнь. Критериями включения являлись: возраст от 18 лет, добровольное согласие на участие в исследовании, анатомическая возможность проведения лазерной облитерации. Специальными критериями исключения в данной группе пациентов после ЭВЛО служили:

острый или перенесенный ранее венозный тромбоз, предшествующее оперативное вмешательство или склеротерапия на венах нижней конечности, подвергающейся лечению, а также диаметр приусьтевого отдела более 13 мм. Дополнительными общесоматическими критериями исключения были: ожирение с индексом массы тела более 40, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, психоневрологические заболевания, беременность, хроническая ишемия нижних конечностей.

Средний диаметр сафено-феморального (СФС) или сафено-поплитеального (СПС) соустья оперированных вен составил 0,85 см (минимальный – 0,5 см, максимальный – 1,3 см).

Для ЭВЛО использовался лазерный аппарат с длиной волны 1 470 нм и постоянной скоростью автоматической обратной тракции световода 0,5 мм/с. Мощность лазерного излучения составляла от 5,5 до 8,0 Вт. Режим излучения – непрерывный. Процедура ЭВЛО выполнялась под тумесцентной анестезией с использованием 0,05 %-го раствора лидокаина. Расход раствора для анестезии составлял не менее 6,0 мл на 1 см длины вены.

Всего было выполнено 570 ЭВЛО магистральных подкожных вен в комбинации с минифлебэктомией притоков. 106 пациентам ЭВЛО выполнялась на обеих нижних конечностях. У всех пациентов ЭВЛО выполнялась однократно на одной конечности и только в одном венозном бассейне. Устранение рефлюкса в бассейне большой подкожной вены (БПВ) выполнялось на 493 конечностях, в бассейне малой подкожной вены (МПВ) – на 77 конечностях.

В течение 6 месяцев проводились плановые контрольные осмотры, включающие ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 570 выполненных ЭВЛО получены отдаленные результаты в 473 случаях (период после ЭВЛО – от 2 до 5 лет). Из 464 прооперированных осмотрены 378 пациентов. Из пришедших на контрольный осмотр пациентов рецидив варикозной болезни выявлен у 56 (14,8 %), т. е. после 75 вмешательств (16 %) из 473. Срок появления клинической картины рецидива варикозной болезни в среднем составил 2,3 года (от 9 месяцев до 4 лет).

Спектр источников рецидивов ВБНК, выявленных при ультразвуковом исследовании, и их частота представлены в таблице 1.

Частота рецидива рассчитана от 473 лазерных облитераций, результат которых удалось отследить. Варианты и частота источников рецидива в структуре всех выявленных рецидивов после ЭВЛО представлены на диаграмме.

В результате исследования было выявлено различие ( $p < 0,001$ ) в частоте рецидива между двумя группами коагулированных вен. В первую группу включили вены диаметром у соустья менее 10 мм, во вторую – 10 мм и более. Оказалось, что чем больше диаметр вены, тем выше вероятность развития рецидива на этой конечности.

Сравнительный анализ частоты развития рецидива в зависимости от диаметра целевой вены представлен в таблице 2.

## APPROACHES TO TREATMENT OF RECURRENT VARICOSE VEINS AFTER ENDOVENOUS LASER ABLATION

V. D. Semkin<sup>1</sup>, S. S. Akimov<sup>2</sup>, K. V. Mazayshvili<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>2</sup> "Innovative vascular center Vostok" LLC, Balashikha, Russia

**The study aims** to study the long-term treatment results of patients with lower limb varicose veins using endovenous laser ablation and to determine the optimal tactics for correction of impaired circulation in different cases of anatomical recurrence. **Material and methods.** The article presents the treatment results of 464 patients. The average diameter of the saphenofemoral or saphenopopliteal junctions of the operated veins was 0.85 cm. We used a laser with a wavelength of 1 470 nm and a constant speed 0.5 mm/s of automatic reverse traction of the light guide. The follow-up period after the operation was from two to five years. **Results.** The period of manifestation of a clinical picture of a recurrence of varicose disease on average is 2.3 years (from nine months to four years). The frequency of recurrence of varicose veins is 16%. The main causes of recurrence are technical and tactical errors. The diameter of a vein that we expose to ablation is a significant risk factor for the recurrence of varicose veins ( $p < 0.001$ ). Clinical recurrence in another venous pool and due to perforating veins occurred in 20 % of cases (with a follow-up period up to five years). The main methods of elimination of pathological venous reflux and varicose veins in the detection of recurrence are laser ablation, foam sclerotherapy, microphlebectomy. The risk of a clinically significant recurrence of varicose disease can be reduced by actively searching for its possible sources in the process of dynamic observation.

**Keywords:** recurrence of varicose veins, endovenous laser ablation, recanalization, perforating veins, sclerotherapy, technical and tactical errors.

**Code:** 14.01.17 Surgery.

**Corresponding Author:** Konstantin V. Mazayshvili, e-mail: admin@antireflux.ru

## Источники и частота возникновения рецидива ВБНК после ЭВЛО

Источник рецидива	Количество конечностей	Частота, %
Рефлюкс по добавочным подкожным венам	20	26,7 %
Реканализация большой подкожной вены	15	20 %
Рефлюкс на голени, дистальнее облитерированного сегмента	12	16 %
Перфорантные вены бедра и голени	10	13,3 %
Реканализация малой подкожной вены	7	9,3 %
Рефлюкс по экстрафасциальному сегменту	5	6,7 %
Рефлюкс по большой подкожной вене (после ЭВЛО малой подкожной вены)	3	4 %
Перфорантная вена области коленного сустава	2	2,7 %
Краниальное продолжение малой подкожной вены	1	1,3 %
<b>Итого</b>	<b>75</b>	<b>100 %</b>

Источники рецидива варикозной болезни после ЭВЛО, %

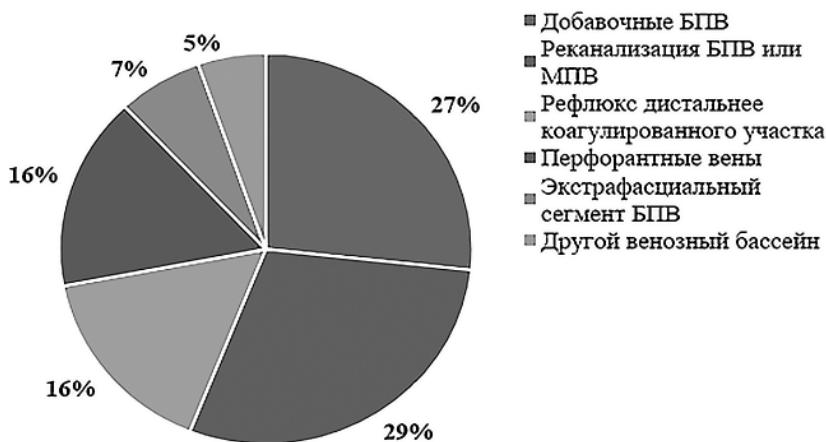


Рисунок. Источники рецидива после эндовенозной лазерной облитерации

45

## Частота развития рецидива в зависимости от диаметра облитерированной вены в отдаленном периоде

Диаметр соустья	Без рецидива, n = 398		Рецидив, n = 75		Итого, конечностей	р – уровень значимости
	конечностей	доля	конечностей	доля		
≥ 10 мм	47	70,1 %	20	29,9 %	67	< 0,001
< 10 мм	351	86,5 %	55	13,5 %	406	
<b>Итого</b>	<b>398</b>	<b>84 %</b>	<b>75</b>	<b>16 %</b>	<b>473</b>	

При наличии признаков клинического рецидива ВБНК выявлялся источник рецидива и проводилось его устранение. При выявлении патологического рефлюкса по передней или задней добавочным большим подкожным венам методом выбора для его ликвидации являлась ЭВЛО. Патологическим считали рефлюкс продолжительностью более 0,5 секунды. Однако при

выявлении варикозно измененных притоков в бассейне добавочных подкожных вен ЭВЛО проводилась непосредственно по стволам добавочных подкожных вен, даже несмотря на отсутствие рефлюкса. Следует отметить, что передние притоки зачастую имеют небольшую протяженность, извитой ход и довольно часто – малый диаметр. Поэтому в таких случаях, а также

при выявлении длинной культи, для лазерной облитерации использовались тонкие радиальные или торцевые световоды, которые было возможно провести через периферические венозные катетеры (14 G или 16 G) без использования интродьюсера. Процедуру ЭВЛО выполняли под ультразвуковым контролем с использованием линейного датчика. Место пункции вены для облитерации выбирали на уровне нижней границы рефлюкса либо на границе экстра- и интрафасциального участков. Пункцию вены выполняли в продольном ее срезе. После пункции и установки катетера в вену вводили лазерный световод. Торец световода позиционировали на уровне соустья под остиальным клапаном либо на уровне устья v. epigastrica superficialis. Вокруг вены создавали тумесцентную анестезию и выполняли лазерную облитерацию в стандартных режимах. Для тумесцентной анестезии использовали 0,05 %-й раствор лидокаина.

При выявленном перед операцией выраженном извитом ходе венозных стволов добавочных подкожных вен или невозможности провести световод по всей длине вены выполнялась микропенная склеротерапия 3,0 %-м раствором полидоканола. Перед введением препарата производилась элевация конечности под углом 45–60°. Склерозант в виде пены вводили внутривенно по катетеру, который использовался для пункции вены. Поэтому, с нашей точки зрения, катетер нецелесообразно извлекать из вены до того момента, пока не будет убедительных данных о его правильном позиционировании относительно СФС.

Реканализация коагулированных магистральных вен (БПВ, МПВ), по нашим данным, является источником рецидива ВБНК с частотой 29,3 %. При выявлении реканализации коагулированной вены и при наличии патологического рефлюкса по ней повторно выполняли ЭВЛО. При невозможности провести световод по реканализированной вене, наличии соединительнотканых «перемычек» в просвете вены, а также участков неваскулогенеза в зоне соустья выполняли микропенную склеротерапию 3,0 %-м раствором полидоканола (лауромакрогол 400) или натрия тетрадецилсульфата.

В случае выявления патологического рефлюкса в сегментах вен, расположенных дистальнее коагулированных, выполняли либо лазерную облитерацию сегмента вены (если он располагался проксимальнее границы верхней и средней третей голени), либо микропенную склеротерапию. Склеротерапия выполнялась в случае расположения патологического сегмента в средней или нижней трети голени. Как причина рецидива такие анатомические источники встретились в нашем исследовании у 16 % осмотренных конечностей с рецидивом ВБНК.

Частота рецидива за счет несостоятельных перфорантных вен бедра, голени, области коленного сустава в спектре всех выявленных источников также составила 16 %. В таких случаях выполняли ЭВЛО несостоятельных перфорантных вен с помощью тонких радиальных световодов или световодов с торцевым типом излучения. После пункции вены торец световода позиционировали на уровне мышечной фасции. После выполнения тумесцентной анестезии 0,05 %-м раствором лидокаина (в среднем 80,0 мл раствора на 1 вену) выполняли ЭВЛО. При лазерной облитерации перфорантных вен автоматическая обратная тракция световода не использовалась. Тракцию световода производили в ручном режиме (0–0,5 мм/с). Линейная

плотность энергетического воздействия составляла 180–200 Дж/см. В ряде случаев, когда диаметр перфорантной вены превышал 5 мм, в дополнение к ЭВЛО из отдельного прокола проводили надфасциальную перевязку несостоятельной перфорантной вены и минифлебэктомию.

Появление варикозного синдрома в бассейне другой магистральной вены оперированной конечности (4,0 % случаев) является естественным развитием варикозной болезни и требует таких же подходов в исследовании и лечении, как и впервые выявленная варикозная болезнь.

При сегментарном варикозе, когда патологический рефлюкс выявлялся только в варикозно измененных притоках, в том числе надфасциальных сегментах, выполняли минифлебэктомию. Для местного обезболивания использовали 0,1 %-й раствор лидокаина. Варикозные притоки размечали перед операцией раствором перманганата калия в положении больного стоя, затем удаляли методом минифлебэктомии по Мюллеру. Для проколов кожи использовали пункционные иглы диаметром 18 G, 16 G или 14 G в зависимости от калибра притоков. В случае залегания надфасциального сегмента БПВ глубже 1,0 см выполняли эхо-контролируемую микропенную склеротерапию.

В случае, когда источником рецидива было краниальное продолжение малой подкожной вены, выполнялась эхо-контролируемая стволовая микропенная склеротерапия 3,0 %-м полидоканолом. Данный метод ликвидации патологического рефлюкса был выбран в связи с потенциально меньшим риском развития неврологических осложнений в сравнении с ЭВЛО.

В таблице 3 предложены способы ликвидации рецидива ВБНК в зависимости от его источника.

Всем больным после выполнения хирургического вмешательства по поводу рецидива назначалось ношение компрессионного трикотажа круглосуточно в течение 1–2 суток, затем в дневное время в течение 10–14 дней. Контрольный осмотр проводили спустя 1 сутки и 7–14 суток после операции. При необходимости, в частности при выявлении осложнений, сроки контрольных осмотров меняли.

Антикоагулянты и нестероидные противовоспалительные средства в послеоперационном периоде рутинно не назначались.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота развития рецидива варикозной болезни после эндовенозной лазерной облитерации в комбинации с минифлебэктомией притоков в исследовании составила 16 %. Источником рецидива варикозной болезни после эндовенозной лазерной облитерации могут являться: добавочные подкожные вены; реканализация; магистральные вены, в которых появился рефлюкс дистальнее зоны ранее проведенной эндовенозной лазерной облитерации; перфорантные вены и иной венозный бассейн на оперированной конечности. Основными причинами развития рецидива являются технические и тактические ошибки: оставление перфорантных вен и крупных притоков в бассейне операции; неадекватно установленные параметры излучения; неправильный выбор места пункции цевевой вены. Кроме того, диаметр вены, которая подвергается эндовенозной лазерной облитерации, является значимым фактором риска развития рецидива

## Вмешательства, выполненные у больных с рецидивом варикозной болезни нижних конечностей

Источник рецидива	Способ коррекции, количество операций		
	ЭВЛО	Склеротерапия	Перевязка, минифлебэктомия
Рефлюкс по добавочным подкожным венам	16	4	-
Реканализация большой подкожной вены	15	-	-
Рефлюкс на голени, дистальнее облитерированного сегмента	10	2	-
Перфорантные вены бедра и голени	4	3	3
Реканализация МПВ	4	3	-
Рефлюкс по экстрафасциальному сегменту	1	3	1
Рефлюкс по большой подкожной вене (после ЭВЛО малой подкожной вены)	3	-	-
Перфорантная вена области коленного сустава	2	-	-
Краиальное продолжение малой подкожной вены	-	1	-

варикозного расширения вен ( $p < 0,001$ ). Клинический рецидив в другом венозном бассейне и за счет перфорантных вен развивается в 20 % случаев (при сроке наблюдения до 5 лет). Основными методами устранения патологического рефлюкса и варикозных вен при выявлении рецидива большой подкожной вены являются: эндовенозная лазерная облитерация, микро-

пенная склеротерапия, минифлебэктомия. Риск возникновения клинически значимого рецидива варикозной болезни можно снизить при активном поиске его возможных источников в процессе динамического наблюдения.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Швальб П. Г., Ухов Ю. И., Царегородцев А. А., Сучков И. А. Клинико-морфологическое обоснование целесообразности повторного оперативного лечения рецидивов варикозной болезни вен нижних конечностей // Флебология. 2010. Т. 4, № 2. С. 95.
- Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Гудымович В. Г., Яшкин М. Н., Цыплящук А. В. Становление и развитие отечественной флебологии: ретроспективный анализ и взгляд в будущее // Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2018. Т. 13, № 1. С. 3–7.
- O'Donnell T. F., Balk E. M., Dermody M., Tangney E., Iafrati M. D. Recurrence of Varicose Veins after Endovenous Ablation of the Great Saphenous Vein in Randomized Trials // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2016. Vol. 4, No. 1. P. 97–105.
- Disselhoff B. C., der Kinderen D. J., Kelder J. C., Moll F. L. Five-Year Results of a Randomised Clinical Trial of Endovenous Laser Ablation of the Great Saphenous Vein with and Without Ligation of the Saphenofemoral Junction // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011. Vol. 41, No. 5. P. 685–690.
- Rasmussen L.H., Lawaetz M., Serup J., Bjoern L., Vennits B., Blemings A., Eklof B. Randomized Clinical Trial Comparing Endovenous Laser Ablation, Radiofrequency Ablation, Foam Sclerotherapy, and Surgical Stripping for Great Saphenous Varicose Veins with 3-Year Follow-Up // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2013. Vol. 1, No. 4. P. 349–356.
- Wallace T., El-Sheikha J., Nandhra S., Leung C., Mohamed A., Harwood A., Smith G., Carradice D., Chetter I. Long-Term Outcomes of Endovenous Laser Ablation and Conventional Surgery for Great Saphenous Varicose Veins // Br J Surg. 2018. Vol. 105, No. 13. P. 1759–1767.

## REFERENCES

- Shvalb P. G., Uhov Yu. I., Czaregorodcev A. A., Suchkov I. A. Clinical and Morphological Substantiation of the Feasibility of Repeated Surgical Treatment of Recurrence of Varicose Veins of the Lower Limbs // Flebologiya. 2010. Vol. 4, No. 2. P. 95. (In Russian).
- Shevchenko Yu. L., Stojko Yu. M., Gudymovich V. G., Yashkin M. N., Cypliyashchuk A. V. Formation and Development of National Phlebology: Retrospective Analysis and Looking Forward to the Future // Bulletin of Pirogov National Medical&Surgical Center. 2018. Vol. 13, No. 1. P. 3–7. (In Russian).
- O'Donnell T. F., Balk E. M., Dermody M., Tangney E., Iafrati M. D. Recurrence of Varicose Veins after Endovenous Ablation of the Great Saphenous Vein in Randomized Trials // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2016. Vol. 4, No. 1. P. 97–105.
- Disselhoff B. C., der Kinderen D. J., Kelder J. C., Moll F. L. Five-Year Results of a Randomised Clinical Trial of Endovenous Laser Ablation of the Great Saphenous Vein with and Without Ligation of the Saphenofemoral Junction // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011. Vol. 41, No. 5. P. 685–690.
- Rasmussen L.H., Lawaetz M., Serup J., Bjoern L., Vennits B., Blemings A., Eklof B. Randomized Clinical Trial Comparing Endovenous Laser Ablation, Radiofrequency Ablation, Foam Sclerotherapy, and Surgical Stripping for Great Saphenous Varicose Veins with 3-Year Follow-Up // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2013. Vol. 1, No. 4. P. 349–356.
- Wallace T., El-Sheikha J., Nandhra S., Leung C., Mohamed A., Harwood A., Smith G., Carradice D., Chetter I. Long-Term Outcomes of Endovenous Laser Ablation and Conventional Surgery for Great Saphenous Varicose Veins // Br J Surg. 2018. Vol. 105, No. 13. P. 1759–1767.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Семкин Василий Дмитриевич** – аспирант кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-хирург ООО «Иновационный сосудистый центр Восток», Балашиха, Россия.

ORCID: 0000-0002-5782-2270.

E-mail: ivc\_vostok@mail.ru

**Акимов Сергей Сергеевич** – кандидат медицинских наук, врач-хирург, ООО «Иновационный сосудистый центр Восток», Балашиха, Россия.

ORCID: 0000-0001-9715-4150.

E-mail: ivc\_vostok@mail.ru

**Мазайшвили Константин Витальевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-6761-2381; Scopus ID: 57196261923.

E-mail: admin@antireflux.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Vasiliy D. Semkin** – Postgraduate, Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia; Surgeon, “Innovative vascular center Vostok” LLC, Balashikha, Russia.

ORCID: 0000-0002-5782-2270.

E-mail: ivc\_vostok@mail.ru

**Sergey S. Akimov** – Candidate of Sciences (Medicine), Surgeon, “Innovative vascular center Vostok” LLC, Balashikha, Russia.

ORCID: 0000-0001-9715-4150.

E-mail: ivc\_vostok@mail.ru

**Konstantin V. Mazayshvili** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-6761-2381; Scopus ID: 57196261923.

E-mail: admin@antireflux.ru

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА

**Я. Ю. Вискер<sup>1,2</sup>, Д. Н. Ковальчук<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

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

**Цель** – представить редкий клинический случай лимфомы Беркитта с преимущественным поражением сердца. **Материал и методы.** Представлен клинический случай пациента с лимфомой Беркитта с поздним началом, приведены данные клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования. **Результаты.** В симптоматике заболевания преобладали клиника сердечной недостаточности, нарушение проводимости сердца. Анамнез заболевания от появления первых симптомов до гистологической и иммуногистохимической верификации опухоли составил один месяц. Быстрый агрессивный рост опухоли с развитием выраженных нарушений внутрисердечной гемодинамики сделал циторедуктивную операцию невыполнимой и привел к неблагоприятному исходу. Высокая настороженность врачей, максимально быстрая и полная диагностика при помощи всех имеющихся средств, незамедлительное начало лечения (как консервативного, так и хирургического) помогут улучшить исходы у больных со злокачественными новообразованиями сердца.

**Ключевые слова:** лимфома Беркитта, спорадическая форма, опухоль сердца.

**Шифр специальности:** 14.01.05 Кардиология.

**Автор для переписки:** Вискер Ярослав Юрьевич, e-mail: yavisker@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

Опухоли сердца являются редким заболеванием. Большая часть опухолевых поражений носит метастатический характер. По результатам одного из исследований частота метастатического поражения сердца составляет 1,23 %. Чаще всего в миокард метастазирует карцинома легких. Первичные опухоли сердца обнаруживаются еще реже – всего в 0,056 % случаев [1–2].

Лимфома Беркитта (ЛБ) представляет собой гетерогенную группу преимущественно экстранодальных высокоагgressивных В-клеточных лимфом с высокой фракцией пролиферирующих клеток (Ki-67 около 100 %) и типичными хромосомными аномалиями (t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24) или t(8;22)(q24;q11)), различающихся по клиническим проявлениям и мор-

## CLINICAL CASE OF BURKITT LYMPHOMA WITH PRIMARY HEART DISEASE

**Ya. Yu. Visker<sup>1,2</sup>, D. N. Kovalchuk<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>2</sup>District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia

**The study aims** to present a rare clinical case of Burkitt lymphoma with primary heart disease. **Material and methods.** A clinical case of a patient with late-onset Burkitt lymphoma is presented and data from clinical, laboratory and instrumental methods of diagnosis are given. **Results.** The symptoms of the disease were dominated by heart failure and cardiac conduction disorder. The course of the disease history from the onset of the first symptoms to histological and immunohistochemical verification of the tumor was 1 month. The rapid aggressive growth of the tumor with the development of severe intracardiac hemodynamic compromise made the cytoreductive surgery impossible and led to an unfavorable outcome. High alertness of doctors, the fastest and most complete diagnostics with all available means, the immediate start of treatment, both conservative and surgical, will help improve outcomes in patients with malignant cardiac tumors.

**Keywords:** Burkitt lymphoma, sporadic form, cardiac tumor.

**Code:** 14.01.05 Cardiology.

**Corresponding Author:** Yaroslav Yu. Visker, e-mail: yavisker@gmail.com

фологической картине [3]. ЛБ в качестве самостоятельной нозологической единицы впервые была выделена и описана английским хирургом, путешественником и фотографом Денисом Беркиттом в 1958 г. [4].

Клинически выделяют 3 варианта ЛБ: эндемический, спорадический и вариант, развивающийся на фоне выраженного иммунодефицита (ассоциированный с ВИЧ-инфекцией или развивающийся после трансплантации органов). Эндемический вариант ЛБ (эЛБ) характерен для темнокожих детей-абorigенов экваториальной Африки и мигрантов из Африки в Новую Гвинею. Заболевают, как правило, дети. Частота встречаемости у взрослых – 4,4 %. При этом 95–100 % эЛБ ассоциированы с вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ). Спорадический вариант ЛБ (слБ) выявляется в неэндемичной зоне. Заболевание во взрослом возрасте чаще диагностируется у мужчин (медиана возраста 30 лет). Только 30 % слБ связаны с ВЭБ. Наиболее часто при данной форме ЛБ наблюдается поражение илеоцекального отдела кишечника, желудка, толстой кишки, брюшины и лимфатических узлов забрюшинного пространства, печени и селезенки. Типично вовлечение ЦНС, гонад, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов, гораздо реже – периферических. Органы средостения вовлекаются редко [5]. В англоязычной литературе имеется 22 сообщения о ЛБ с поражением сердца. При этом летальный исход был зафиксирован в 10 (45 %) случаях. Большинство из этих пациентов (9 из 10) умерли в течение нескольких дней, а один – через 6 недель после постановки диагноза. Также сообщается, что наиболее длительный период выживания у пациентов с лимфомой Беркитта в сердце отмечен у 2 пациентов, которые были живы через 36 месяцев, прошедших с момента диагностики новообразования [6–7]. Вариант, ассоциированный с состоянием иммунодефицита, встречается в 35–40 % случаев всех лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Около 90 % заболевших – мужчины. Возрастная медиана составляет 35–40 лет. Реже ЛБ, ассоциированная с иммунодефицитом, встречается у пациентов после трансплантации органов (почек, печени, сердца, легких) [3].

В данной статье представлено собственное клиническое наблюдение спорадической формы ЛБ.

**Цель** – представить редкий клинический случай лимфомы Беркитта с преимущественным поражением сердца.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Публикация материала была одобрена этическим комитетом медицинской организации. В статье представлен клинический случай лимфомы Беркитта с преимущественным поражением сердца. Пациент Г., 54 года, поступил в Центр сердечно-сосудистой хирургии г. Сургута в экстренном порядке с жалобами на общую слабость. Ухудшение в самочувствии отметил с середины октября 2019 г., когда появилось прогрессирующее снижение толерантности к физическим нагрузкам, нарастание одышки смешанного характера при минимальной физической нагрузке (подъем по лестнице на один пролет), возникли ноющие боли постоянного характера, длительностью до одного часа, за грудиной в левой половине грудной клетки при положении на левом боку, на спине, уменьшающиеся в вертикальном положении. Пациент обратился к терапевту по месту жительства, откуда госпитализирован в боль-

ницу города Когалыма с предварительным диагнозом «нестабильная стенокардия». При дообследовании: по результатам холтеровского мониторирования (ХМЭКГ) частота сердечных сокращений – от 52 до 87 в минуту, ритм синусовый – выявлены единичные желудочковые экстрасистолы, постоянная атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) 1-й степени; в дневное время эпизоды АВ-блокады 2-й степени, Мобиц 1, АВ-блокада 2-й степени, Мобиц 2 с АВ-проводением 1:2 с частотой сокращения желудочек 38 в минуту; 13 пауз за счет АВ-блокады 2-й степени с АВ-проводением 3:1–7:1. По эхокардиографии (ЭхоКГ) фракция выброса (ФВ) составила 51 %, признаки констриктивного перикардита, выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), гипертрофия правого желудочка (ПЖ). Уровень тропонинов находился в пределах референсных значений. Данные изменения выявлены на фоне ухудшения самочувствия в виде появления выраженной общей слабости, головокружения, чувства нехватки воздуха, жгучих волнообразных болей в области сердца, без иррадиации, длительностью до 15 минут, брадикардии 38 в минуту. В дальнейшем доминировала клиника брадикардии со снижением частоты сердечных сокращений до 28 в минуту, в связи с чем пациенту был установлен временный электрокардиостимулятор (ЭКС). Больной был переведен в окружной кардиологический диспансер (ОКД).

При поступлении в ОКД пациент был госпитализирован в реанимационное отделение в тяжелом стабильном состоянии. Сознание ясное. Кожные покровы бледно-розовые, нормальной влажности. Лимфоузлы не увеличены. Опорно-двигательный аппарат без патологии. Дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, частота дыхания – 16 в минуту. Область сердца и крупных сосудов не изменена. Верхушечный толчок не усирен, располагался в V межреберье на 2 см медиальнее от среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумы не выслушивались. Гемодинамика стабильная, без инотропной поддержки, ритм ЭКС – 70 в минуту. Уровни тропонинов в пределах референсных значений. Отмечались явления почечной недостаточности (СКФ – 24 мл/мин, креатинин – 196,5 мкмоль/л, мочевина – 18,61 ммоль/л). Коронарография не выполнялась в связи с сомнительными данными о наличии острого коронарного синдрома.

По ЭхоКГ выявлено объемное образование правого предсердия (ПП) размером 46 × 48 мм, неподвижное, частично перекрывающее трикуспидальный клапан (ТК), с признаками умеренной обструкции. В полости перикарда лоцировалось около 200 мл жидкости без признаков сдавления. Размеры правого предсердия (ПП) – 4,6 см, левого предсердия (ЛП) – 3,2 см, правого желудочка (ПЖ) – 2,7 см, ФВ левого желудочка – 49 %. Полости правого и левого желудочков не расширены, выявлялась недостаточность митрального и трикуспидального клапана до 2-й степени. При ультразвуковом исследовании плевральных полостей выявлен двусторонний малый гидроторакс.

На фоне проводимой терапии отмечалось нарастание гидроперикарда в динамике до 250 мл без признаков тампонады. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца с контрастным усилением было верифицировано образование размерами 6 см на границе ПП и ПЖ, в толще которого прослеживалась правая коронарная артерия; в полу-

сти перикарда определялась жидкость, по плотности соответствующая крови.

Учитывая вышеперечисленные данные, подозрение на гемоперикард, высокий риск развития тампонады сердца, на 3-и сутки госпитализации пациенту было выполнено срочное оперативное лечение: эксплоративная стернотомия, ревизия средостения. Во время операции обнаружена следующая картина: сердце покрыто на протяжении 1,0 см «старым» организованным тромбом с переходом на сосуды, плотно спаянным с эпикардом и перикардом. Передняя стенка ПЖ и ПП (свободно только ушко) плотная, бугристая, несжимаемая, в сокращении не участвует, при выделении от тромботического слоя активно кровоточит. Легочную артерию, выводной тракт правого желудочка и левые отделы сердца выделить и мобилизовать не представлялось возможным. По интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии лоцировалось интрамуральное новообразование ПП и ПЖ с ростом в ПП и обструкцией правого атриовентрикулярного отверстия. Случай был признан неоперабельным, взята биопсия, рана послойно ушита.

Ранний послеоперационный период протекал с явлениями сердечной недостаточности, потребовавшими инотропной поддержки допамином в дозировке 5 мкг/кг/мин. Сохранялась потребность в ЭКС. Больной был экстубирован на 1-е сутки после операции. Инотропная поддержка отключена на 2-е сутки после операции. В дальнейшем состояние оставалось стабильным.

На 6-е сутки госпитализации в связи с сохраняющейся высокостепенной АВ-блокадой пациенту был имплантирован постоянный однокамерный электрокардиостимулятор. В дальнейшем состояние пациента оставалось стабильным и больной на следующие сутки был переведен из реанимации в кардиохирургическое отделение. В послеоперационном периоде отмечались явления сердечной недостаточности: двусторонний гидроторакс (проводились плевральные пункции), отеки нижних конечностей (была усиlena терапия сердечной недостаточности). По данным гистологии и иммуногистохимии верифицирована лимфома Беркитта (экспрессия CD 45-LCA, CD20, CD19, CD 79a, PAX-5, Mum1, bcl-6, часть опухолевых клеток экспрессировали CD10). По согласованию с гематологом после заживления послеоперационных ран и компенсации сердечной недостаточности планировался перевод больного в многопрофильную больницу г. Сур-

гута для дальнейшего лечения. Антитела к ВИЧ и вирусным гепатитам не выявлены.

На 13-е сутки госпитализации утром отмечена резкая отрицательная динамика в виде нарастания сердечной, легочной недостаточности, потребовавшей перевода пациента на искусственную вентиляцию легких, подключения инотропной поддержки в условиях реанимационного отделения. По ЭхоКГ верифицирован гидроперикард объемом 200 мл с признаками сдавления правых отделов сердца. В экстренном порядке выполнена операция: дренирование полости перикарда. Удалено 150 мл серозно-геморрагической жидкости. В дальнейшем состояние пациента оставалось нестабильным: прогрессировала сердечная недостаточность, что привело к летальному исходу.

По результатам патологоанатомического вскрытия патологический процесс оказался более распространенным, чем предполагалось. Наряду с поражением сердца и магистральных сосудов в патологический процесс были вовлечены главные и долевые бронхи, лимфатические узлы средостения, правая почка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфома Беркитта является очень редким злокачественным новообразованием сердца, которое в нашем случае сопровождалось быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью, нарушением проводимости сердца по типу АВ-блокады. ЛБ имеет высокую химиочувствительность и может подвергаться полному регрессу на фоне интенсивной полихимиотерапии. В то же время это быстрорастущая и высокоаггрессивная опухоль, поэтому любое промедление в диагностике и начале лечения может значительно ухудшить прогноз для жизни пациента. Мы столкнулись с ЛБ уже в терминальной стадии процесса, когда опухоль вызывала тяжелые нарушения внутрисердечной гемодинамики и циторедуктивная операция была невозможна. При этом анамнез заболевания с момента появления первых симптомов до результатов гистологического и иммуногистохимического исследований составил всего один месяц. Высокая настороженность врачей, максимально быстрая и полная диагностика при помощи всех имеющихся средств, незамедлительное начало лечения (как консервативного, так и хирургического) помогут улучшить исходы у больных со злокачественными новообразованиями сердца.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lam K. Y., Dickens P., Chan A. C. Tumors of the Heart. 20-Year Experience with Review of 12,485 Consecutive Autopsies // Arch Pathol Lab Med. 1993. No. 117. P. 1027–1031.
2. Доронин В. А., Морозова Н. В., Градобоев М. И., Корозеев Г. Л., Родионова Л. В., Муха С. Ф., Астраханцев А. Ф., Ковригина А. М. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома сердца. Клиническое наблюдение и обзор литературы // Клиническая онкогематология. 2009. № 4. С. 358–361.
3. Барях Е. А., Кравченко С. К., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е., Кременецкая А. М., Клясова Г. А., Терехова А. Ю., Воробьев А. И. Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение // Клиническая онкогематология. 2009. № 1. С. 137–146.

## REFERENCES

1. Lam K. Y., Dickens P., Chan A. C. Tumors of the Heart. 20-Year Experience with Review of 12,485 Consecutive Autopsies // Arch Pathol Lab. Med. 1993. No. 117. P. 1027–1031.
2. Doronin V. A., Morozova N. V., Gradoboev M. I., Korozeev G. L., Rodionova L. V., Muha S. F., Astrahanzev A. F., Kovrigina A. M. Primary Cardiac Diffuse Large Cell B-cell Lymphoma: Case Report and Review of Literature // Clinical Oncohematology. 2009. No. 4. P. 358–361. (In Russian).
3. Baryakh E. A., Obukhova T. N., Kravchenko S. K., Zvonkov E. E., Kremenetskaya A. M., Klyasova G. A., Terehova A. J., Vorobjov A. I. Burkitt Lymphoma: Clinical Characterization, Diagnostic and Treatment // Clinical Oncohematology. 2009. No. 1. P. 137–146. (In Russian).

4. Burkitt D. P. A Sarcoma Involving the Jaw in African Children // Br J Surg. 1958. No. 46. P. 218–223.
5. Валиев Т. Т., Барях Е. А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта // Клиническая онкогематология. 2014. № 1. С. 46–56.
6. Chan O., Igwe M., Breburda C. S., Amar S. Burkitt Lymphoma Presenting as an Intracardiac Mass: Case Report and Review of Literature // Am J Case Rep. 2016. No. 17. P. 553–558.
7. Витовский Р. М., Исаенко В. В., Онищенко В. Ф., Лозовой А. А., Пищурин А. А., Дядюн Д. Н., Мартыщенко И. В. Особенности диагностики и хирургического лечения лимфомы Беркитта // Кардиология в Беларуси. 2018. № 3. С. 397–406.
4. Burkitt D. P. A Sarcoma Involving the Jaw in African Children // Br J Surg. 1958. No. 46. P. 218–223.
5. Valiev T. T., Baryakh E. A. Evolution of Concepts for Diagnosis and Treatment of Burkitt Lymphoma // Clinical Oncohematology. 2014. No. 1. P. 46–56. (In Russian).
6. Chan O., Igwe M., Breburda C. S., Amar S. Burkitt Lymphoma Presenting as an Intracardiac Mass: Case Report and Review of Literature // Am J Case Rep. 2016. No. 17. P. 553–558.
7. Vitovskiy R. M., Isaienko V. V., Onishchenko V. F., Lozovsky A. A., Pishchurin A. A., Dyadyun D. N., Martyschenko I. V. Features of Diagnostics and Surgical Treatment of Burkitt Lymphoma // Cardiology in Belarus. 2018. No. 3. P. 397–406. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Вискер Ярослав Юрьевич** – аспирант кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; сердечно-сосудистый хирург, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-0492-6092.

E-mail: yavisker@gmail.com

**Ковалчук Дмитрий Николаевич** – ассистент кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением № 2, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-3589-8506.

E-mail: dk4@yandex.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Yaroslav Yu. Visker** – Postgraduate, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; Cardiovascular Surgeon, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-0492-6092.

E-mail: yavisker@gmail.com

**Dmitry N. Kovalchuk** – Assistant Professor, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; Cardiovascular Surgeon, Head, Cardiac Surgery Department No. 2, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-3589-8506.

E-mail: dk4@yandex.ru Irina

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОЙ СМЕРТЕЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРЕ И ПОСЛЕ ОЖИВЛЕНИЯ

**В. Т. Долгих**

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

**Цель** – на основе данных научной литературы выявить и проанализировать патогенетические факторы повреждения сердца при смертельной кровопотере и после оживления. **Материал и методы.** Представлен обзор научных публикаций из отечественных и зарубежных специализированных изданий о механизмах нарушения функций автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости сердца у экспериментальных животных при умирании, клинической смерти от острой кровопотери и в восстановительном периоде после оживления; о патогенезе метаболических нарушений в миокарде и механизмах структурных повреждений сердца. **Результаты.** Полученные в условиях изолированного изоволюмически сокращающегося сердца данные позволяют оценить истинную тяжесть и глубину его повреждения вне зависимости от целостного организма и их значимость в развитии постреанимационной недостаточности кровообращения.

**Ключевые слова:** сердце, смертельная кровопотеря, клиническая смерть, реанимация, автоматизм, возбудимость, проводимость и сократимость миокарда, обмен веществ в сердце, нарушение структуры сердца.

**Шифр специальности:** 14.03.03 Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Долгих Владимир Терентьевич, e-mail: prof\_dolgikh@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Механизмы возникновения фибрилляции миокарда остаются предметом интенсивных дискуссий, при этом большинство исследователей считают, что фибрилляция желудочков возникает благодаря возможности повторного входа возбуждения «re-entry» [1–2]. Ее возникновению способствуют гипоксия, увеличение содержания в миокарде адреналина, умень-

шение в кардиомиоцитах ионов калия, накопление молочной кислоты и свободных жирных кислот (СЖК), усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием токсичных перекисных соединений [3–4].

Во время гипоксии повышается концентрация внеклеточного калия, блокирующего быстрый вхо-

53

Вестник СурГУ. Медицина. № 3 (45), 2020

# PATHOGENETIC FACTORS OF HEART INJURY IN FATAL BLOOD LOSS AND AFTER RESUSCITATION

**V. T. Dolgikh**

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

**The study aims** to analyze pathogenetic factors of heart damage in fatal blood loss and after resuscitation based on scientific literature. **Material and methods.** The article describes current data on the mechanisms for the dysfunction of automatism, excitability, myocardial conduction and contractility, detected in experimental animals during dying, clinical death from acute blood loss, and in rehabilitation period after resuscitation. The pathogenesis of metabolic disorders in the myocardium during clinical death and after resuscitation is revealed. The mechanisms of structural damage to the heart are given. **Results.** The review contains data obtained in the conditions of an isolated isovolumically contracting heart, which makes it possible to assess the true severity and depth of its damage regardless of the whole body and its contribution to the development of post resuscitative circulatory failure.

**Keywords:** heart, fatal blood loss, clinical death, resuscitation, automatism, excitability, myocardial conduction and contractility, cardiac metabolism, impaired heart structure.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Vladimir N. Dolgikh, e-mail: prof\_dolgikh@mail.ru

дящий ток и активирующего медленные Ca-каналы, в результате чего создаются условия для медленной деполяризации, индуцируемой возрастным содержанием адреналина в миокарде, и развития аритмий. Накопление лактата и СЖК в сердечной мышце во время умирания ингибирует гликолитическое образование аденоzinтрифосфорной кислоты (АТФ), которая играет особую роль в стабилизации длительности потенциала действия и предупреждении нарушений ритма, в частности фибрилляции желудочков [5–7].

**Цель** – проанализировать с помощью данных научной литературы патогенетические факторы повреждения сердца при смертельной кровопотере и после оживления.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлен обзор научных публикаций из отечественных и зарубежных специализированных изданий о механизмах нарушения функций автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости сердца у экспериментальных животных при умирании, клинической смерти от острой кровопотери и в восстановительном периоде после оживления; о патогенезе метаболических нарушений в миокарде и механизмах структурных повреждений сердца.

Поиск литературы проведен с использованием ключевых слов: сердце, смертельная кровопотеря, клиническая смерть, реанимация, автоматизм, возбудимость, проводимость и сократимость миокарда, обмен веществ в сердце, нарушение структуры сердца.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Механизмы нарушения автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости.** Во время умирания в одних случаях прекращение сердечных сокращений наступает постепенно, через развитие асистолии, в других – внезапно и чаще всего вследствие фибрилляции желудочков сердца [8]. Наступлению клинической смерти предшествуют: миграция водителя автоматизма, одиночные и групповые экстрасистолы, замедление атриовентрикулярной проводимости вплоть до полной поперечной блокады, разнообразные нарушения внутрижелудочковой проводимости. В это время может возникать фибрилляция желудочков после короткого приступа пароксизматической желудочковой тахикардии [5, 9], которая знаменует собой начало клинической смерти. Большой вклад в развитие представлений о возникновении, течении и устранении фибрилляции сыграли оригинальные исследования Н. Л. Гурвича [10], выделившего пять стадий, отличавшихся по частоте, амплитуде и форме фибриллярных осцилляций.

Независимо от причин умирания и способа оживления в постреанимационном восстановлении биоэлектрической активности много общего. По мере уменьшения гипоксии миокарда восстанавливаются функции автоматизма, затем возбудимости и проводимости: ЭКГ постепенно приобретает обычную форму [5, 9]. Восстановлению сердечных сокращений предшествует увеличение продолжительности электрической систолы и желудочкового комплекса, однако чрезмерное расширение комплекса QRS и появление политопной электрической активности довольно часто заканчиваются фибрилляцией желудочков сердца.

Наилучший способ устранения фибрилляции желудочков – дефибрилляция одиночными электриче-

скими импульсами в виде разряда конденсатора через индуктивность. Однако воздействие на сердце высоковольтным импульсом может вызвать вентрикуло-вентрикулярные диссоциации вследствие неравномерного распределения плотности тока в различных отделах сердца и повреждения его ультраструктур, что послужило основанием для углубленного изучения патогенеза фибрилляции сердца [10]. Были сформулированы теоретические положения о процессах возникновения и поддержания фибрилляции желудочков сердца, а также ее прекращении с помощью импульсов электрического тока; доказана универсальность метода электроимпульсной терапии при разных видах аритмий сердца. Впервые в мире предложен метод дефибрилляции сердца импульсом биполярной формы, признанный за рубежом как наиболее эффективный и безопасный. На основании этих исследований были сконструированы дефибрилляторы, завоевавшие всеобщее признание. Биполярный импульс в качестве альтернативы монополярному был включен в первые Европейские рекомендации по сердечно-легочной реанимации [1, 9].

При оживлении вначале восстанавливается функция автоматизма, затем возбудимости, что подтверждается миграцией водителя ритма: положительный зубец Р становится то отрицательным, то вновь положительным, нередко регистрируются синусовая аритмия и пароксизматическая желудочковая тахикардия, трансформация синусового ритма в идиовентрикулярный. В течение нескольких часов сохраняется синусовая брадикардия [4]. В раннем периоде после оживления отмечается эктопическая активность: регистрируются одиночные или групповые желудочковые, атриовентрикулярные экстрасистолы и реже – предсердные. Медленнее восстанавливается проводимость: полная атриовентрикулярная блокада, характерная для клинической смерти, сохраняется нередко в течение 2–3 мин от начала реанимационных мероприятий, а атриовентрикулярные блокады различной степени сохраняются только в первые 6 часов с момента оживления [5, 9, 11]. Зубец Т на ЭКГ имеет разнообразную конфигурацию, его вольтаж в 1,3–1,5 раза превышает исходный уровень, свидетельствуя о метаболических нарушениях, характерных для гипоксии и ишемии миокарда, вызванных недостаточностью коронарного кровообращения [4, 9].

Таким образом, для раннего периода оживления характерна электрическая нестабильность сердца, проявляющаяся миграцией водителя ритма, блокадами различной локализации, политопной эктопической активностью, нередко заканчивающейся фибрилляцией желудочков. Эктопическая активность исчезает через 1–1,5 ч, а нарушения проводимости – через 6 ч после оживления [5, 11]. Такая динамика биоэлектрической активности сердца наблюдается лишь при непродолжительных сроках клинической смерти. Восстановить деятельность сердца можно даже после нескольких часов остановки кровообращения, однако вряд ли это целесообразно, поскольку повреждение ЦНС при этом становится необратимым и влечет за собой смерть мозга [9].

Терминальное состояние, вызванное острой кровопотерей, геморрагической гипотензией, асфиксиею, утоплением, электротравмой, сопровождается выраженным гемодинамическими расстройствами. Изучая кислородный бюджет организма в восстано-

вительном периоде после острой смертельной кровопотери, установлено, что ткани оживленного организма в течение первых 30 мин поглощают на 35–80 % кислорода больше, чем до клинической смерти, что достигается за счет возрастания минутного объема кровообращения на 32–80 % [9].

В начальном периоде после оживления возможны три варианта изменений коронарного кровотока, имеющих прогностическое значение. Первый вариант – благоприятный, характеризуется восстановлением коронарного кровотока на цифрах, превышающих исходные, поскольку направлен на наиболее полное удовлетворение потребности сердечной мышцы в кислороде и энергетических субстратах. При втором варианте коронарный кровоток восстанавливается на уровне, близком к исходному, т. е. гиперперфузия сердца в раннем периоде оживления отсутствует. Такой кровоток может оказаться функционально недостаточным, чтобы удовлетворить постреанимационные потребности миокарда. Третий вариант, расцениваемый как неблагоприятный, характеризуется понижением коронарного кровотока в раннем периоде оживления [9].

В экспериментах на животных в первые минуты после оживления увеличиваются внутрисистолический показатель, механический коэффициент Блюмбергера, индекс сократимости и развивающего давления левого желудочка сердца, т. е. происходят изменения, характерные для фазного синдрома гипердинамии, развитие которого связано с максимальной стимуляцией сердечной деятельности в этот период избытком катехоламинов и глюкокортикоидов [12]. Гипердинамия и максимальное напряжение функционирования сердечно-сосудистой системы наиболее выражены у животных, погибающих в ближайшие 2–5 сут после реанимации. Такая напряженная работа обусловливает более раннее появление признаков гиподинамии, способствуя развитию сердечной недостаточности уже к концу первого часа постреанимационного периода. Четырехкратное увеличение диастолического давления в левом желудочке, а также значительное снижение скорости и индекса расслабления через 1,5 ч после оживления свидетельствуют о нарушении процесса расслабления миокарда и формировании контрактур [5].

Постреанимационные нарушения сократительной функции сердца носят фазовый характер. Первые 5–10 мин характеризуются повышенной сократимостью миокарда, через 15–30 мин появляются признаки гиподинамии, а к 1,5 ч формируется фазовый синдром гиподинамии миокарда, достигающий максимального проявления через сутки-две. При неблагоприятном течении восстановительного периода часть животных гибнет в эти сроки с явлениями мозговой недостаточности, а часть – на 3–5-е сутки на фоне резко выраженной сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. При благоприятном течении постреанимационного периода постепенно на протяжении 2 недель происходит восстановление сократительной функции миокарда [11, 13].

Постреанимационные нарушения сократительной функции левого желудочка оказываются еще более выраженными при максимальной физической нагрузке – 30-секундной окклюзии восходящей аорты. Максимальный систолический пик наблюдается через 4–5 с после окклюзии аорты, но уровень систолического

давления в левом желудочке даже во время первого пережатия оказывается сниженным. Многократные пережатия аорты через каждые 5 мин до остановки сердца или его фибрилляции позволяют получать кривые, отражающие постепенное снижение максимального уровня сократительной функции левого желудочка и характеризующие процесс развития утомления миокарда («лестницы утомления») [14].

В этих опытах диастолическое давление в левом желудочке между пережатиями не снижается, следовательно, уменьшение силы сокращений при пережатиях аорты не зависит от уменьшения притока крови в полость левого желудочка и степени растяжения миокарда, а является реальным выражением снижения сократительной функции миокарда – результатом утомления сердечной мышцы в постреанимационном периоде [5]. Истинный функциональный резерв миокарда после первого пережатия уменьшается в 2 раза, а после десятого – в 5 раз. Уровень лабильности миокарда, отражающий степень отклонения функционального состояния поврежденного миокарда от нормы, после первого пережатия составлял 53,6 %, а после десятого – 22,1 % [14].

Более объективно тяжесть функционально-метаболических постреанимационных повреждений сердца можно выявить, изолировав его из организма и осуществляя перфузию раствором Кребса – Хензелайта в режиме изоволюмических сокращений, когда контролируются основные параметры сердечной деятельности [5]. Перфузия изолированных сердец, взятых во время клинической смерти, выявляет умеренную депрессию его сократительной функции, причем в большей степени нарушаются процессы расслабления [15].

Максимально выраженная депрессия сократительной функции миокарда отмечается в течение первых суток и особенно в промежутке между 1,5 и 6 часами с момента оживления. В эти сроки до минимальных величин снижаются развиваемое давление, скорость сокращения и особенно скорость расслабления. Через 2–3 недели пониженная сократимость сменяется нормализацией изучаемых показателей. Спустя месяц после реанимации наступает почти полная нормализация показателей, характеризующих сократительную функцию миокарда. «Почти полная» потому, что предъявление сердцу повышенной нагрузки в виде перехода на навязываемый электростимулятором высокий ритм сокращения сопровождается ростом диастолического давления и значительным дефектом диастолы, что свидетельствует о недостаточности мембранных ионных насосов, в первую очередь Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов, ответственных за своевременное и достаточно быстрое удаление избытка ионов кальция из саркоплазмы и реализацию диастолического расслабления миокарда [8, 16].

Более отчетливо постреанимационные нарушения сократительной функции миокарда выявляются при навязывании высокой частоты сокращений: на 2–3-кратное увеличение частоты сердечного ритма они отвечают снижением развивающего давления, максимально выраженным в первые сутки после оживления; развитием дефекта диастолы, что свидетельствует о повреждении Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума, ответственных за быстрое удаление избытка  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазмы,

реализацию диастолического расслабления и формирование контрактур [16]. Деструкция мембран кардиомиоцитов коррелирует с выделением из них ферментов АСТ, ЛДГ, МДГ. Максимальная их утечка выявляется через 30 мин после оживления (особенно из сердц животных с неблагоприятным течением постстреанимационного периода), затем уменьшается, но сохраняется еще в течение месяца [5].

Клиническая смерть и последующее оживление организма нарушают энергетические процессы в сердечной мышце, что особенно отчетливо выявляется в экспериментах при перфузии изолированных изоволюмически сокращающихся сердц, взятых в различные сроки после оживления. Сердца, взятые в конце клинической смерти, в 3,5 раза больше потребляют глюкозы на 1 мм рт. ст. развивающегося левым желудочком сердца давления, выделяя при этом лактата на 20 %, а пирувата – на 94 % больше нормативных значений. Сердца, извлеченные из организма через 5 мин после оживления, потребляют несколько меньше глюкозы в сравнении с теми, которые были взяты в конце клинической смерти, но выделяют при этом больше лактата и пирувата [5, 17–18]. Даже при благоприятном течении постстреанимационного периода на единицу выполняемой функции сердца затрачиваются глюкозы в 2–2,5 раза больше, чем в контроле, а при неблагоприятном – в 3,5–5 раз; увеличивается выделение лактата и особенно пирувата. В обычных условиях пируват, образующийся в результате гликолиза, подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетилКоА, который включается в цикл Кребса, полностью протекающий в митохондриях. Частично пируват при участии ЛДГ и НАДН может превращаться в лактат [15].

Характерно, что сердце повреждается не только во время кровопотери и клинической смерти, но и в первый час после оживления. Рециркуляция и реоксигенация усиливают депрессию сократительной функции миокарда, повышают утечку ферментов из кардиомиоцитов и увеличивают расход гликогена на единицу выполняемой функции, особенно при неблагоприятном течении восстановительного периода.

Максимальное угнетение сократительной функции миокарда и максимальное снижение эффективности использования глюкозы, свидетельствующие о повреждении митохондрий и нарушении окислительного фосфорилирования, отмечаются в первые сутки после реанимации [5, 19–20]. К концу недели нарушения сократимости уменьшаются, повышается эффективность использования глюкозы, а через две недели вновь наступает ухудшение сократительной функции и биоэнергетики миокарда, в большей степени выраженное при неблагоприятном течении восстановительного периода. Лишь к концу месяца наступает относительная нормализация работы сердца [5], что свидетельствует о том, что нарушения биоэнергетики сердца являются важнейшим патогенетическим фактором постстреанимационной кардиодепрессии.

Эксперименты на изолированных изоволюмически сокращающихся сердцах выявляют повышенную зависимость сократительной функции сердца в постстреанимационном периоде от трехкратного повышения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в перфузционном растворе: 3–4-кратное увеличение диастолического давления в желудочке и двукратное снижение скорости расслабления миокарда вследствие разобщения окис-

лительного фосфорилирования и ингибиования Са-АТФаз [5, 21].

Одним из возможных факторов постстреанимационной кардиодепрессии может быть изменение адrenoактивности сердца, о чем свидетельствует двукратное снижение кажущейся константы диссоциации комплекса «норадреналин-адренорецептор», что указывает на повышенную чувствительность сердца к экзогенным катехоламинам и связано с уменьшением содержания в сердечной мышце норадреналина [22].

Клиническая смерть и оживление снижают резистентность сердца к гипоксии, в частности резистентность кальциевого насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума, ответственного за диастолическое расслабление. С первых минут гипоксической перфузии начинают формироваться контрактуры, многократно повышается диастолическое давление в желудочке, а последующая реоксигенация вызывает еще большие нарушения миокарда: снижается скорость сокращения и особенно расслабления, возрастает в 1,5–2 раза потребление глюкозы на 1 мм рт. ст. развивающегося давления и усиливается утечка ферментов из кардиомиоцитов в коронарный проток [5, 17]. Следовательно, первичная и вторичная постстреанимационные гипоксии также служат патогенетическим фактором кардиодепрессии.

После клинической смерти повышается чувствительность сердечной мышцы к изменению рН, что выражается в большей депрессии сократительной функции миокарда и еще более значительных нарушениях процесса расслабления с формированием контрактур. Следовательно, и метаболический ацидоз, характерный для первого часа постстреанимационного периода, играет существенную роль в гуморальной депрессии миокарда [23], выступая в качестве одного из патогенетических факторов кардиодепрессии.

Важную патогенетическую роль в постстреанимационной недостаточности миокарда играет эндотоксемия. Так, перфузия интактных сердц раствором Кребса – Хензелайта, содержащим сыворотку крови оживленных крыс, сопровождается выраженной депрессией сократительной функции миокарда в течение всего периода перфузии: систолическое давление, скорости сокращения и расслабления снижаются более чем в 2 раза, а диастолическое давление постепенно нарастает. Такое повышение диастолического давления в условиях изоволюмического сокращения изолированного сердца свидетельствует о нарушении процесса расслабления и знаменует собой начало формирования контрактур [24]. Природа эндотоксемии окончательно не установлена, хотя в ряде публикаций утверждается, что ведущую роль в эндотоксемии и гуморальной депрессии миокарда могут играть пептиды средней молекулярной массы, аналогичные, по-видимому, ишемическому и ожоговому токсину, а также фактору депрессии миокарда [3, 23, 25].

**Метаболические нарушения.** В кардиомиоцитах протекает множество биохимических реакций, объединенных общим понятием «метаболизм», который выполняет 4 специфические функции: снабжение клетки химической энергией; превращение молекул пищевых веществ в строительные блоки, используемые клеткой для построения макромолекул; сборку белков, нукleinовых кислот, липидов, полисахаридов и прочих клеточных компонентов из этих строительных блоков; синтез и разрушение тех-

молекул, которые необходимы для выполнения каких-либо специфических энергозависимых функций данной клетки [5, 18].

Во время умирания и клинической смерти значительно усиливается катаболизм адениннуклеотидов: уменьшается содержание креатинфосфата, АТФ и увеличивается уровень АДФ, АМФ и неорганического фосфата, что уменьшает энергетический потенциал миокарда [5]. Накопление неорганического фосфата увеличивает потенциал фосфорилирования, вследствие чего ускоряется сопряженный с фосфорилированием процесс транспорта электронов в дыхательной цепи, активируется дыхание митохондрий путем увеличения притока НАД·Н<sub>2</sub> в дыхательную цепь [8]. Следствием такой активации является повышенный распад гликогена с целью образования АТФ в гликолитическом фосфорилировании и накопления в сердечной мышце лактата и пирувата в концентрациях, в несколько раз превышающих нормативные значения в силу того, что они не успевают быстро использоваться в цикле Кребса [5, 26].

Через 5 мин после восстановления сердечных сокращений в условиях искусственной вентиляции легких уровни креатинфосфата и АТФ значительно повышаются, достигая почти нормативных значений, однако энергетический потенциал клеток увеличивается незначительно, поскольку одновременно с образованием АТФ происходит его усиленное разрушение: концентрация АДФ и АМФ в сердечной мышце превышает уровень этих метаболитов, характерный для клинической смерти. По времени эти изменения биоэнергетики миокарда соответствуют развитию первой стадии постстреанимационного периода – гипердинамической [5, 9].

К концу первых, началу третьих суток после оживления повышенная метаболическая активность в сердце сохраняется, хотя в организме в целом нарастают катаболические процессы. При благоприятном течении восстановительного периода гиперметаболические процессы в сердце, максимально выраженные в течение первой недели после оживления, через 3 недели уменьшаются, а в конце месяца в нем появляется тенденция к нормализации энергетического обмена [5, 9].

Нарушения биоэнергетики сердца, обусловленные гипоксией, возникающей во время умирания и клинической смерти, и последующая рециркуляция и реоксигенация, высокий уровень катехоламинов в крови и некомпенсированный метаболический ацидоз интенсифицируют процессы перекисного окисления липидов в постстреанимационном периоде, что приводит к массивному образованию в миокарде токсических перекисных соединений [5]. Стационарный уровень протекания процессов ПОЛ и накопление продуктов липоперекисления сдерживаются достаточно высокой активностью таких антиоксидантных ферментов, как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, а также антиокислительной активностью липидов, определяющей запасы антиоксидантов в сердечной мышце [19].

Содержание гидроперекисей липидов и оснований Шиффа в сердце значительно повышается уже к концу клинической смерти, когда полностью прекращается кровообращение и оксигенация. Возникающая при этом тяжелая гипоксия организма в целом и сердца в частности ингибитирует дыхательную цепь

митохондрий, что закономерно приводит к восстановлению НАД в НАД·Н, высвобождению ферритина и Fe<sup>2+</sup> из мембран и попаданию их в цитозол митохондрий, а также к неполному восстановлению растворенного в липидном матриксе мембран кардиомиоцитов молекулярного кислорода, что сопряжено с образованием активных форм кислорода: супероксидных анион-радикалов, пероксида водорода, гидроксильных радикалов [27].

Усиление процессов свободнорадикального окисления и избыточное накопление продуктов ПОЛ в миокарде во время клинической смерти связано с ингибированием ферментной системы антиоксидантной защиты, ключевым компонентом которой является супероксиддисмутаза. Активность этого фермента, обезвреживающего супероксидные анион-радикалы путем их дисмутации и превращения в менее реакционноспособные молекулы перекиси водорода и триплетного кислорода, снижается более чем в 2 раза, а каталазы, разрушающей перекись водорода, – в 4,5 раза. Аналогично снижается активность глутатионпероксидазы, разрушающей перекисную группировку липидов без образования свободнорадикальных продуктов и тем самым исключающей возможность окислительного повреждения клеточных компонентов при распаде перекиси, и глутатионредуктазы, регулирующей уровень антиоксидантов [5]. Усилинию процессов ПОЛ способствует двукратное снижение антиокислительной активности липидов, отражающей запасы антиоксидантов в миокарде, которые, взаимодействуя с образовавшимися радикалами, замедляют или обрывают цепной свободнорадикальный процесс [27].

Накопление в миокарде продуктов ПОЛ в известной степени обусловлено изменением структурного фактора, или так называемого «структурного» антиоксиданта, характеризующегося строго определенным размещением в мемbrane составляющих ее элементов, предохраняющих липидный компонент мембранны от радикальной атаки. Этому также способствует и возникающая при гипоксии деэнергизация митохондрий, сопровождающаяся выбросом в цитоплазму Ca<sup>2+</sup>, активацией этими ионами фосфолипазы A<sub>2</sub>, разрушающей фосфолипидную основу мембран, что закономерно сопровождается снижением содержания в миокарде как общих фосфолипидов, так и их фракций: кардиолипина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина и фосфатидилхолина, а также увеличением уровня лизофосфатидилхолина [5].

По времени это совпадает с началом снижения сократительной функции миокарда и формированием синдрома низкого сердечного выброса и может быть связано с повреждением ферментных систем транспорта Ca<sup>2+</sup> и митохондрий продуктами ПОЛ. Ферментные системы транспорта Ca<sup>2+</sup> в мембранных структурах сердца, как известно, обладают исключительно высокой чувствительностью к продуктам липоперекисдации: незначительное накопление продуктов свободнорадикального окисления в саркоплазматическом ретикулуме и сарколемме сердца приводит к выраженному ингибированию Ca<sup>2+</sup>-транспортирующей способности, обусловленному разобщением гидролиза АТФ с транспортом Ca<sup>2+</sup> [16, 28].

Для постстреанимационного периода характерно чередование периодов значительного усиления (90 мин, 3–6 ч, 1–3 и 14 сут) и снижения (2, 21 и 30 сут) интен-

сивности процессов липопереокисления и соответствующих изменений в содержании продуктов ПОЛ, общих фосфолипидов и их фракций. Полной нормализации свободнорадикальных процессов не наступает даже через месяц после оживления [5]. Через 6 ч на фоне катаболических процессов отмечается резкое усиление метаболической активности в сердечной мышце. Гиперметаболическая фаза достигает своего максимума к концу первой недели, а затем эти процессы постепенно снижаются, и к концу месяца появляется тенденция к нормализации энергетического обмена в нем.

В неповрежденной сердечной мышце, как известно, имеются ядерные, митохондриальные, цитоплазматические аутоантигены, изолированные от аппарата иммуногенеза клеточными мембранами. В условиях патологии антигенные свойства могут приобретать измененные под влиянием протеолитических ферментов белки различных ультраструктурных образований кардиомиоцитов. Формирование иммунных повреждений сердца начинается с деструкции мембран кардиомиоцитов, повышения их проницаемости и дистопии антигенов [29]. Ключевая роль в повреждении фосфолипидной основы мембран принадлежит токсичным перекисным соединениям, образующимся в больших количествах во время гипоксии, ишемии и последующей реоксигенации [30].

Эти же самые процессы, наблюдаемые при умирании, клинической смерти и оживлении организма, могут также вызвать деструкцию мембран кардиомиоцитов и индуцировать в конечном итоге иммунные повреждения сердечной мышцы. Уже через трое суток отмечается умеренная сенсибилизация спленоцитов, а через неделю выявляются в достаточно большом количестве антитела к антигенам сердца. На протяжении второй и третьей недели напряженность клеточного иммунитета усиливается, титр противосердечных антител остается высоким. Морфологически выявляются лимфоидная инфильтрация и свежие очаги некроза на фоне старых склерозирующихся изменений, свидетельствуя об иммунной природе повреждений. К концу месяца наступает частичная гипосенсибилизация, однако титр противосердечных антител остается высоким [5, 31].

Можно констатировать, что активация процессов ПОЛ в сердечной мышце во время клинической смерти и еще большее их усиление в раннем постреанимационном периоде закономерно сопровождаются накоплением значительного количества токсических перекисных соединений, способных вызывать повреждение клеточных мембран и дистопию сердечных аутоантигенов, лабилизацию лизосом и высвобождение лизосомальных ферментов, способных изменять антигенные свойства белков различных ультраструктур кардиомиоцитов. Деструкция клеточных мембран способствует контакту сердечных антигенов с иммунокомпетентными клетками и образованию противосердечных антител. Последние в условиях нарушенной проницаемости клеточных мембран проникают в кардиомиоциты. Они образуют комплексы «антigen-антитело» и еще больше усугубляют иммунные повреждения миокарда, находящиеся в прямой зависимости от степени активации процессов ПОЛ в сердечной мышце [2, 31], и также служат патогенетическим фактором сердечной недостаточности в более позднем периоде.

**Структурные изменения.** Во время клинической смерти при гистологическом исследовании миокарда выявляются неравномерное кровенаполнение и дистония микрососудов, набухание эндотелия, базальной мембранны и периваскулярный отек [5, 32–33]. В кардиомиоцитах обнаруживаются мелкоочаговые дистрофические изменения в виде единичных фокусов глыбчатого распада, субсегментарных и сегментарных контрактур I степени. Очаговые повреждения сердца локализуются преимущественно под эпикардом и эндокардом. При электронной микроскопии выявляются умеренно набухшие митохондрии с частично гомогенизованными кристами, единичные митохондрии с расплывчатой наружной мембраной и частичной гомогенизацией крист, содержащие аморфные округлой формы электронноплотные включения (фосфаты кальция). Миофибриллы имеют различную длину, в участках релаксации миофибрилл I-диски разрыхлены [28].

Если клиническая смерть (или реанимация) осложняется фибрилляцией желудочков, то структурные нарушения в миокарде нарастают. Уже через минуту от ее начала выявляются митохондрии с разрывом наружной мембранны, вследствие чего они теряют шарообразную или эллипсоидную форму [5]. При увеличении продолжительности фибрилляции появляются очень крупные митохондрии, в наружных мембранах которых выявляются многочисленные локальные повреждения [11].

Через 5–15 мин после реанимации отмечаются паретическое расширение сосудов всех калибров и выраженное их полнокровие, нарастание периваскулярного и межзубочного отека, более отчетливое набухание эндотелия и сосудистой стенки. В отдельных капиллярах выявляются сладжи, стазы и мицротромбы [5, 32].

Сарколемма становится умеренно волнистой с локальным разрыхлением и гомогенизацией, уменьшается количество компактных митохондрий с четкими мембранами и кристами, преобладают митохондрии с частично гомогенизованными кристами и частично размытыми внешней и внутренней мембранами. Встречаются митохондрии с полностью гомогенизованными кристами. Релаксация отдельных саркомеров сопровождается разрыхлением и размытостью I-дисков. Анизотропные диски местами содержат истонченные фибриллы. Выявляется распространенная мелкоочаговая фуксинофилия [27].

Через 1,5 ч усиливаются процессы внутриклеточной репартивной регенерации: в саркоплазме, особенно около ядра и в миофибриллярной зоне, значительно возрастает количество рибосом, располагающихся диффузно в виде скоплений, связанных с кальцами саркоплазматического ретикулума. В нервных волокнах сердца наряду с дистрофическими изменениями, возникающими во время клинической смерти, обнаружаются признаки репартивной регенерации ультраструктур [5, 11].

В течение последующих 3–6 ч расстройства микроциркуляции нарастают: отчетливо визуализируются аморфные сладжи и стазы в венах и тромбы в капиллярах, что сопровождается усилением дистрофических процессов в эндотелии, внутренней мембране, мышечном слое и адвенции, повышением порозности микрососудов и развитием периваскулярных кровоизлияний. К концу первых суток

соотношение между сосудистыми нарушениями и изменениями самих кардиомиоцитов свидетельствует о тяжелых повреждениях сердца. Выявляется большое число сосудов с тромбами, некрозами сосудистых стенок и массивными периваскулярными и очаговыми кровоизлияниями. Поврежденные кардиомиоциты сливаются в крупные очаги, состоящие из контрактур III степени, глыбчатого распада и миоцитолизиса, и фуксинаффильные очаги. Распространенность «фуксиноррагической» дистрофии кардиомиоцитов зависит от тяжести сосудистых нарушений. Постоянно выявляются фуксиноррагические волокна в субэпикардиальной и субэндокардиальной зонах, но основная часть измененных кардиомиоцитов располагается в толще стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородке и верхушке сердца. Крупные очаги фуксиноррагии сочетаются с выраженным межмышечным отеком [28].

Через 7 суток после реанимации отмечается усиление reparативных процессов на фоне сохраняющихся повреждений, по соотношению которых можно выделить два варианта патоморфологических изменений сердца. Для первого варианта характерно уменьшение тяжести сосудистых нарушений и объема деструктивных изменений кардиомиоцитов: снижение проницаемости сосудов, уменьшение периваскулярного отека, появление признаков регенерации эндотелия. Дистрофические изменения кардиомиоцитов проявляются ослаблением и исчезновением поперечной исчерченности, очаговой гомогенизацией, эозинофилией и фрагментацией волокон, уменьшением контрактурных изменений кардиомиоцитов. На фоне нормализации микроциркуляции и уменьшения деструктивных изменений кардиомиоцитов выявляются лимфогистиоцитарная инфильтрация и новообразованные волокнистые структуры. Лимфогистиоцитарные инфильтраты обнаруживаются в виде очагов в строме в зоне поврежденных кардиомиоцитов и вокруг сосудов, а формирующийся склероз носит очаговый характер [5].

Для второго варианта характерны лимфоидная инфильтрация стенок отдельных сосудов и околососудистых пространств как начальное проявление васкулита, значительный объем деструктивных изме-

нений кардиомиоцитов типа контрактур и глыбчатого распада, особенно в субэндокардиальных зонах. Поврежденные кардиомиоциты окружены скоплением лимфоцитов. Артериолы и капилляры пустые, отек в строме и вокруг сосудов выражен слабо или умеренно [28].

Таким образом, клиническая смерть, вызванная острой кровопотерей, и последующее оживление вызывают структурные повреждения сердца как в ближайшем, так и в отдаленном восстановительных периодах. В первые трое суток отмечается сочетание сосудистых нарушений, дистрофических и деструктивных изменений кардиомиоцитов, причем ведущую роль играют расстройства микроциркуляции в виде сладжа, стаза, микротромбоза, повышения сосудистой проницаемости, периваскулярного отека и кровоизлияний. Деструкция кардиомиоцитов, выражающаяся контрактурами различной степени, глыбчатым распадом миофibrилл, миоцитолизисом, является основой постреанимационной сердечной недостаточности [5, 28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная оценка повреждений сердца в восстановительном периоде после клинической смерти, вызванной острой кровопотерей, позволяет утверждать, что функциональные, метаболические и структурные изменения сердца характеризуются определенной фазностью. Сердце повреждается не только во время кровопотери и клинической смерти, сколько в первый час после оживления за счет воздействия на него целого ряда патогенных факторов: значительного усиления адренергических влияний на сердце, чрезмерной активации процессов ПОЛ с развитием признаков мембранодеструкции, длительного ингибирования мембранных ионных насосов, отсроченной волны структурно-функциональных изменений митохондрий, иммунных нарушений и развития гиперчувствительности замедленного типа на сердечные антигены, – отсутствующих или слабо выраженных при умирании и появляющихся или нарастающих только с началом рециркуляции и оксигенации организма [5, 9, 34].

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Востриков В. А., Разумов К. В. Эффективность электрической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий при использовании bipolarного квазисинусоидального импульса у больных ишемической болезнью сердца // Общая реаниматология. 2014. Т. 10, № 2. С. 41–49. DOI 10.15360/1813-9779-2014-2-41-49.
2. Востриков В. А., Кузовлев А. Н. Общедоступная дефибрилляция при внезапной остановке сердца: краткий обзор // Общая реаниматология. 2018. Т. 14, № 1. С. 58–67. DOI 10.15360/1813-9779-2018-1-58-67.
3. Arrigo M., Ruschitzka F., Flammer A. J. Acute Heart Failure // Therapeutische Umschau. Revue therapeutique. 2018. Vol. 75, No. 3. P. 155–160.
4. Dolgikh V. T., Korpacheva O. V., Rusakov V. V. et al. Pathogenesis and Pharmacocorection of Early Postresuscitation Cardiac Arrhythmia // Resuscitation. 1992. Vol. 23, No. 3. P. 179–191. DOI 10.1016/0300-9572(92)90001-S.
5. Долгих В. Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск : ОГМА, 2002. 203 с.

## REFERENCES

1. Vostrikov V. A., Razumov K. V. Efficiency of Electrical Cardioversion of Paroxysmal Fibrillation in the Use of Bipolar Quasinsinoidal Impulse in Patients with Coronary Heart Disease // Obshchaya Reanimatologiya. 2014. Vol. 10, No. 2. P. 41–49. DOI 10.15360/1813-9779-2014-2-41-49. (In Russian).
2. Vostrikov V. A., Kuzovlev A. N. Public-Access Defibrillation in Sudden Cardiac Arrest (Short Review) // Obshchaya Reanimatologiya. 2018. Vol. 14, No. 1. P. 58–67. DOI 10.15360/1813-9779-2018-1-58-67. (In Russian).
3. Arrigo M., Ruschitzka F., Flammer A. J. Acute Heart Failure // Therapeutische Umschau. Revue therapeutique. 2018. Vol. 75, No. 3. P. 155–160.
4. Dolgikh V. T., Korpacheva O. V., Rusakov V. V. et al. Pathogenesis and Pharmacocorection of Early Postresuscitation Cardiac Arrhythmia // Resuscitation. 1992. Vol. 23, No. 3. P. 179–191. DOI 10.1016/0300-9572(92)90001-S.
5. Dolgikh V. T. Povrezhdenie i zashchita serdtsa pri ostroj smertelnoj krovopotere. Omsk: OGMA. 2002. 203 p. (In Russian).

6. Chugh S. S. Heart Failure and Atrial Fibrillation: Can We Break This Nexus? // International Journal of Cardiology. 2018. Vol. 252. P. 142–143. DOI 10.1016/j.ijcard.2017.11.043.
7. Cikes M., Claggett B., Shah A. M. et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Topcat Trial // JACC: Heart Failure. 2018. Vol. 6, No. 8. P. 689–697.
8. Maihi N., Hawkins N. M., Andrade J. G. et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2018. Vol. 29, No. 7. P. 1049–1058. DOI 10.1111/jce.13497.
9. Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина, 1987. 480 с.
10. Гурвич Н. Л. Основные принципы дефибрилляции сердца. М.: Медицина, 1975. 232 с.
11. Лановенко И. И. Системная гемодинамика организма, оживляемого после клинической смерти. Киев, 1977. 176 с.
12. Banerjee P. Complicated Acute Heart Failure Subsets // Current Heart Failure Reports. 2018. Vol. 15, No. 4. P. 199–200.
13. Долгих В. Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере // Бюллетень СО РАМН. 2001. № 1. С. 73–81.
14. Долгих В. Т. Функциональные резервы сердца в раннем постреанимационном периоде // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1981. № 2. С. 93.
15. Bloom M. W., Butler J., Greenberg B. et al. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction // Nature Reviews. Disease Primers. 2017. No. 3. P. 17058.
16. Долгих В. Т., Полуэктов Л. В., Мержинский В. Е., Педос И. В. О возможных механизмах постреанимационной депрессии сократительной функции миокарда // Бюллетень СО АМН СССР. 1983. № 4. С. 10–17.
17. Долгих В. Т., Шикунова Л. Г., Корпачева О. В. Гипоксия как ведущий патогенетический фактор постреанимационной депрессии // Общая реаниматология. 2006. Т. 2, № 3. С. 23–27.
18. Ikegami R., Shimizu I., Yoshida Y. et al. Metabolomic Analysis in Heart Failure // Circulation Journal. 2018. No. 82 (1). P. 10–16. DOI 10.1253/circj.CJ-17-1184.
19. Sabbah H. N. Pathophysiology of Acute Heart Failure Syndrome: a Knowledge Gap // Heart Failure Reviews. 2017. Vol. 22, No. 6. P. 621–639. DOI 10.1007/s10741-017-9651-2.
20. Zhou B., Tian R. Mitochondrial Dysfunction in Pathophysiology of Heart Failure // Journal of Clinical Investigation. 2018. Vol. 128, No. 9. P. 3716–3726. DOI 10.1172/JCI12084.
21. Gladden J. D., Chaanine A. H., Redfield M. M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // Annual Review of Medicine. 2018. Vol. 69. P. 65–79. DOI 10.1146/annurev-med-041316-090654.
22. Долгих В. Т. Использование индерала для предупреждения для предупреждения постреанимационных повреждений сердца и мозга // Вопросы мед. химии. 1990. № 1. С. 75–78.
23. Долгих В. Т., Ларин А. И., Пилипчук И. А. Метаболические нарушения при критических состояниях // Политравма. 2007. № 3. С. 73–78.
24. Белобородова Н. В. Метаболизм микробиоты при критических состояниях: обзор и постулаты // Общая реаниматология. 2019. Т. 15, № 6. С. 62–79. DOI 10.15360/1813-9779-2019-6-62-79.
25. Яковлев А. Ю., Бояринов Г. А., Рябиков Д. В. и др. Предупреждение нарушений барьера функции кишечника при острой массивной кровопотере: экспериментальное исследование // Общая реаниматология. 2019. Т. 15, № 4. С. 76–87. DOI 10.15360/1813-9779-2019-4-76-87.
26. Kumar V., Santhosh C. T. R., Kartha C. C. Mitochondrial Membrane Transporters and Metabolic Switch in Heart Failure // Heart Failure Reviews. 2019. Vol. 24, No. 2. P. 255–267. DOI 10.1007/s10741-018-9756-2.
27. Долгих В. Т., Кочетов А. М., Долгих С. В. Структурные основы постреанимационной сердечной недостаточности // Общая реаниматология. 2005. Т. 1, № 2. С. 20–25.
28. Tromp J., Khan M. A. F., Van Valdhuisen D. J. et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients with a Mid-Rance Ejection Fraction // JACC: Heart Failure. 2017. Vol. 5, No. 7. P. 507–517. DOI 10.1016/j.jchf.2017.04.007.
29. Zhang Y., Langer H. F., Bauersachs J. Immune Mechanisms in Heart Failure // European Journal of Heart Failure. 2017. Vol. 19, No. 11. P. 1379–1389. DOI 10.1002/tjhf.942.
6. Chugh S. S. Heart Failure and Atrial Fibrillation: Can We Break This Nexus? // International Journal of Cardiology. 2018. Vol. 252. P. 142–143. DOI 10.1016/j.ijcard.2017.11.043.
7. Cikes M., Claggett B., Shah A. M. et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Topcat Trial // JACC: Heart Failure. 2018. Vol. 6, No. 8. P. 689–697.
8. Maihi N., Hawkins N. M., Andrade J. G. et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2018. Vol. 29, No. 7. P. 1049–1058. DOI 10.1111/jce.13497.
9. Negovskii V. A., Gurvich A. M., Zolotokrylina E. S. Postreanimatsionnaia bolezni. Moscow : Meditsina, 1987. 480 p. (In Russian).
10. Gurvich N. L. Osnovnye printsypry defibriliatsii serdtsa. Moscow : Meditsina, 1975. 232 p. (In Russian).
11. Lanovenko I. I. Sistemnaia gemodinamika organizma, ozhivliaemogo posle klinicheskoi smerti. Kiev, 1977. 176 p. (In Russian).
12. Banerjee P. Complicated Acute Heart Failure Subsets // Current Heart Failure Reports. 2018. Vol. 15, No. 4. P. 199–200.
13. Dolgikh V. T. Povrezhdennie i zashchita serdtsa pri ostroii smertelnoi krovopotere // Biulleten SO RAMN. 2001. No. 1. P. 73–81. (In Russian).
14. Dolgikh V. T. Funktsionalnye rezervy serdtsa v rannem postreanimatsionnom periode // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 1981. No. 2. P. 93. (In Russian).
15. Bloom M. W., Butler J., Greenberg B. et al. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction // Nature Reviews. Disease Primers. 2017. No. 3. P. 17058.
16. Dolgikh V. T., Poluektov L. V., Merzhinskii V. E., Pedos I. V. O vozmozhnykh mekhanizmakh postreanimatsionnoi depressii sokratitelnoi funktsii miokarda // Biulleten SO AMN SSSR. 1983. No. 4. P. 10–17. (In Russian).
17. Dolgikh V. T., Shikunova L. G., Korpacheva O. V. Hypoxia as the Leading Pathogenetic Factor of Postresuscitative Cardiodepression // General Reanmatology. 2006. Vol. 2, No. 3. P. 23–27. (In Russian).
18. Ikegami R., Shimizu I., Yoshida Y. et al. Metabolomic Analysis in Heart Failure // Circulation Journal. 2018. No. 82 (1). P. 10–16. DOI 10.1253/circj.CJ-17-1184.
19. Sabbah H. N. Pathophysiology of Acute Heart Failure Syndrome: a Knowledge Gap // Heart Failure Reviews. 2017. Vol. 22, No. 6. P. 621–639. DOI 10.1007/s10741-017-9651-2.
20. Zhou B., Tian R. Mitochondrial Dysfunction in Pathophysiology of Heart Failure // Journal of Clinical Investigation. 2018. Vol. 128, No. 9. P. 3716–3726. DOI 10.1172/JCI12084.
21. Gladden J. D., Chaanine A. H., Redfield M. M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // Annual Review of Medicine. 2018. Vol. 69. P. 65–79. DOI 10.1146/annurev-med-041316-090654.
22. Dolgikh V. T. Ispolzovanie inderala dlja preduprezhdennija dla preduprezhdennija postreanimatsionnykh povrezhdenij serdtsa i mozga // Voprosy meditsinskoi khimii. 1990. No. 1. P. 75–78. (In Russian).
23. Dolgikh V. T., Larin A. I., Pilipchuk I. A. Metabolicheskie narusheniia pri kriticheskikh sostoianiiakh // Politravma. 2007. No. 3. P. 73–78. (In Russian).
24. Beloborodova N.V. Metabolism of Microbiota in Critical Illness (Review and Postulates) // General Reanmatology. 2019. Vol. 15, No. 6. P. 62–79. DOI 10.15360/1813-9779-2019-6-62-79. (In Russian).
25. Yakovlev A. Y., Boyarinov G. A., Ryabikov D. V., Ryabikova M. A., Protasov D. M., Mukhina I. V. Prevention of Gut Barrier Dysfunction During Acute Massive Blood Loss (Experimental Study) // General Reanmatology. 2019. Vol. 14, No. 4. P. 76–87. DOI 10.15360/1813-9779-2019-4-76-87. (In Russian).
26. Kumar V., Santhosh C. T. R., Kartha C. C. Mitochondrial Membrane Transporters and Metabolic Switch in Heart Failure // Heart Failure Reviews. 2019. Vol. 24, No. 2. P. 255–267. DOI 10.1007/s10741-018-9756-2.
27. Dolgikh V. T., Kochetov A. M., Dolgikh S. V. Structural Bases of Postresuscitative Heart Failure // General Reanmatology. 2005. Vol. 1, No. 2. P. 20–25. (In Russian).
28. Tromp J., Khan M. A. F., Van Valdhuisen D. J. et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients with a Mid-Rance Ejection Fraction // JACC: Heart Failure. 2017. Vol. 5, No. 7. P. 507–517. DOI 10.1016/j.jchf.2017.04.007.
29. Zhang Y., Langer H. F., Bauersachs J. Immune Mechanisms in Heart Failure // European Journal of Heart Failure. 2017. Vol. 19, No. 11. P. 1379–1389. DOI 10.1002/tjhf.942.

30. Oberhuber D., Frank M., Flammer A. J. Heart Failure // Praxis. 2017. Vol. 106, No. 21. P. 1145–1154. DOI 10.1024/1661-8157/a002791.
31. De Berge M., Thorp E. B., Shah S. J. et al. Macrophages in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction // Trends in Molecular Medicine. 2019. Vol. 25, No. 4. P. 328–340. DOI 10.1016/j.molmed.2019.01.002.
32. Мороз В. В., Рыжков А. И. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть 1) // Общая реаниматология. 2016. Т. 12, № 2. С. 66–89. DOI 10.15360/1813-9779-2016-2-26-66-89.
33. Мороз В. В., Рыжков А. И. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, ч. 11) // Общая реаниматология. 2016. Т. 12, № 5. С. 65–94. DOI 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94.
34. Špinarová L. Acute Heart Failure // Kardiologicka Revue. 2016. Vol. 18, No. 4. P. 246–252.
30. Oberhuber D., Frank M., Flammer A. J. Heart Failure // Praxis. 2017. Vol. 106, No. 21. P. 1145–1154. DOI 10.1024/1661-8157/a002791.
31. De Berge M., Thorp E. B., Shah S. J. et al. Macrophages in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction // Trends in Molecular Medicine. 2019. Vol. 25, No. 4. P. 328–340. DOI 10.1016/j.molmed.2019.01.002.
32. Moroz V.V., Ryzhkov I. A. Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part I) // General Reanimatology. 2016. Vol. 12, No. 2. P. 66–89. DOI 10.15360/1813-9779-2016-2-26-66-89. (In Russian).
33. Moroz V.V., Ryzhkov I. A. Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part II) // General Reanimatology. 2016. Vol. 12, No. 5. P. 65–94. DOI 10.15360/1813-9779-2016-5-65-94. (In Russian).
34. Špinarová L. Acute Heart Failure // Kardiologicka Revue. 2016. Vol. 18, No. 4. P. 246–252.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ**

**Долгих Владимир Терентьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний, ученый секретарь, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0001-9034-4912.

E-mail: prof\_dolgikh@mail.ru

**ABOUT THE AUTHOR**

**Vladimir N. Dolgikh** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States, Scientific Secretary, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0001-9034-4912.

E-mail: prof\_dolgikh@mail.ru

# ПЛАЗМА КРОВИ, ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ: ТЕХНОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРИ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ

**А. Ф. Халирахманов<sup>1,2</sup>, К. Ф. Идрисова<sup>2</sup>, А. Р. Абдрахманов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Университетская клиника (Медико-санитарная часть Казанского федерального университета), Казань, Россия

<sup>2</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

**Цель** – провести обзор современных научных литературных данных о технологии и эффективности применения обогащенной тромбоцитами плазмы при трансплантации волос. **Материал и методы.** Изучены публикации зарубежных авторов, обзоры рандомизированных контролируемых исследований из различных источников научной литературы, включая платформу PubMed. Ключевые слова для поиска: выпадение волос, андрогенетическая алопеция, трансплантация волос, обогащенная тромбоцитами плазма, PRP-терапия. **Результаты.** Механизм действия PRP при андрогенной алопеции представляет собой сложный многоэтапный процесс с вовлечением факторов роста и подавлением апоптоза. Этот метод не заменяет трансплантацию волос, но может сократить сроки лечения, улучшить качество гraftов и обеспечить лучший результат после пересадки волос при соблюдении стандартных рекомендаций с учетом возможных синергических эффектов при комбинированной терапии выпадения волос.

**Ключевые слова:** выпадение волос, андрогенетическая алопеция, трансплантация волос, обогащенная тромбоцитами плазма, PRP-терапия.

**Шифр специальности:** 14.03.03 Патологическая физиология;  
14.01.17 Хирургия.

**Автор для переписки:** Айрат Файзелгаянович Халирахманов, e-mail: ai.bolit@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Повышенный интерес к проблеме выпадения волос был вызван появлением клеточной терапии с травматизацией и последующим введением плазмы, обогащенной тромбоцитами – PRP (platelet-rich plasma), в кожу волосистой части головы. Данная терапия приостанавливает выпадение волос после первой процедуры и устраняет миниатюризацию волос при мужской и женской алопеции уже после второй процедуры [1].

Использование концентратов тромбоцитов (КТ) в регенеративной медицине уже давно было исследовано в клинических и хирургических областях. Восстанавливающие свойства тромбоцитов хорошо известны и используются с 1970 г. в различных отраслях медицины. КТ являются аутологичным продуктом, и их применение до настоящего времени не выявило серьезных побочных эффектов [2]. Эффективность

## PLATELET-RICH PLASMA: TECHNOLOGY, MECHANISM OF ACTION IN ANDROGENETIC ALOPECIA

**A. F. Khalirakhmanov<sup>1,2</sup>, K. F. Idrisova<sup>2</sup>, A. R. Abdrrakhmanov<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Uniclinic KFU, Kazan, Russia

<sup>2</sup> Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

**The study aims** to present literature data on the technology and effectiveness of the use of platelet-rich plasma in hair transplantation. **Material and methods.** We studied the publications of foreign authors, reviews of randomized controlled trials from various sources of scientific literature, including the PubMed platform. The keywords used are hair loss, androgenetic alopecia, hair transplantation, platelet-rich plasma, PRP therapy. **Results.** The mechanism of action of the PRP therapy in androgenic alopecia is a complex multi-stage process involving growth factors and suppression of apoptosis. This method is not a substitute for hair transplantation but can shorten the treatment time, improve the quality of grafts, and provide a better result after hair transplantation considering the adherence to standard recommendations and possible synergistic effects in combination therapy for hair loss.

**Keywords:** hair loss, androgenetic alopecia, hair transplantation, platelet-rich plasma, PRP therapy.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.17 Surgery.

**Corresponding Author:** Airat F. Khalirakhmanov, e-mail: ai.bolit@mail.ru

КТ была продемонстрирована в челюстно-лицевой и ортопедической хирургии, кардиохирургии, а также в дерматологии и пластической хирургии [3].

**Цель** – выполнить обзор современных научных литературных источников и описать технологию, механизм действия PRP-терапии при андрогенетической алопеции.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены публикации зарубежных авторов, обзоны рандомизированных контролируемых исследований из различных источников научной литературы, включая платформу PubMed. Литературный поиск был проведен по ключевым словам: выпадение волос, андрогенетическая алопеция, трансплантация волос, обогащенная тромбоцитами плазма, PRP-терапия.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

PRP – это аутологичная концентрация тромбоцитов в плазме с многочисленными факторами роста, которые способствуют регенерации волос [4]. Данный метод лечения приобрел популярность при андрогенетической алопеции (АГА) благодаря своей аутологичной природе, минимальной инвазивности, отсутствию побочных эффектов и более доступной стоимости по сравнению с операцией по пересадке волос (рис.). Механизм действия PRP при андрогенной алопеции представляет собой сложный многоэтапный процесс с вовлечением факторов роста и подавлением процесса апоптоза.

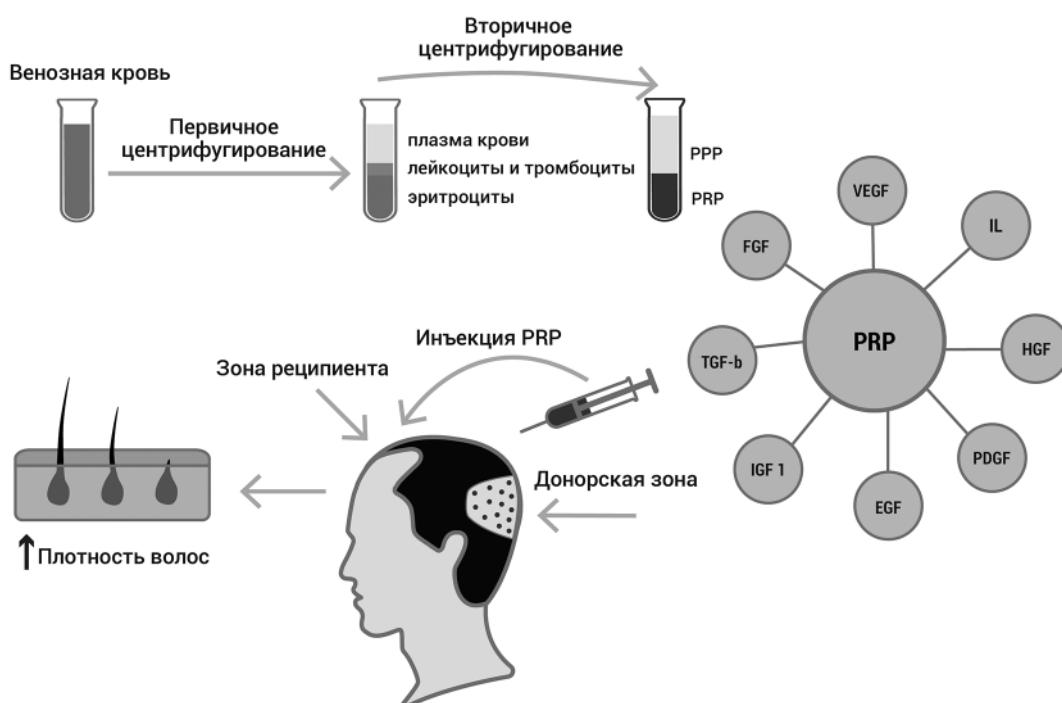


Рис. Многоэтапный процесс приготовления PRP с последующей активацией факторов роста

Существует классификация различных концентратов тромбоцитов в зависимости от содержания в них лейкоцитов и фибринов (табл.):

1. Чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови P-PRP (pure platelet-rich plasma), такая как сепаратор клеток PRP, Vivostat PRF (platelet-rich fibrin) – богатый тромбоцитами фибрин или PRGF Anitua (плазма, обогащенная факторами роста).
2. Обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (L-PRP), такая как Curasan, Regen, Plateltex, SmartPReP, PCCS, Magellan или GPS PRP.
3. Чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (P-PRF), такой как фибринет.
4. Обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (L-PRF), такой как PRF Чукруна.

Данная классификация обеспечивает объективный подход для дальнейшего развития методов использования PRP-терапии [5].

**Механизм действия.** Поскольку PRP вырабатывается из аутологичной крови, она по своей природе безопасна и свободна от таких трансмиссивных заболеваний, как ВИЧ и гепатит [6].

После активации тромбоциты начинают высвобождать альфа-гранулы (особые внутриклеточные гранулы), содержащие множество факторов роста: трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарно-производный фактор роста (PDGF) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) [7–8]. Высвобождение данных факторов роста происходит через 10 минут после активации тромбоцитов, и для получения хорошего результата PRP необходимо вводить сразу после активации, так как в течение часа 95 % секреции факторов роста прекращается. Помимо факторов роста тромбоциты высвобождают факторы свертывания крови [9] (фактор V, фактор Виллебранда, фибриноген), хемокины (ИЛ-8, b-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4, нейтрофилактивирующий белок) и адгезивные молекулы, такие как Р-селектин. Селектины играют решающую роль в процессе ангиогенеза [10]. Е-селектин считается одним из основных маркеров повреждения эндотелиальных клеток, тогда как растворимые формы Е-селектина, L-селектина и Р-селектина считаются индикаторами

## Классификация видов PRP

Вид PRP	Название	Содержание тромбоцитов	Содержание лейкоцитов	Плотность фибрин
P-PRP	Pure platelet-rich plasma (чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови)	Высокое	Отсутствуют	Низкая
L-PRP	Leucocyte and platelet-rich plasma (обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови)	Высокое	Высокое	Низкая
P-PRF	Pure platelet-rich fibrin (чистый обогащенный тромбоцитами фибрин)	Высокое	Отсутствуют	Высокая
L-PRF	Leukocyte and platelet-rich fibrin (обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин)	Высокое	Высокое	Высокая

рами продолжающегося воспаления [11]. Значимость селектинов в основном оценивали при псориазе, но их аномальная сывороточная концентрация была также продемонстрирована при системной красной волчанке, склеродермии, крапивнице, экземе, плоском лишайнике, буллезном пемфигоиде, пузырчатке обыкновенной, болезни «трансплантат против хозяина» [12–13].

Было выявлено, что факторы роста оказывают существенное влияние на цикл роста волос. Они стимулируют пролиферацию, дифференцировку и рост волосяного фолликула. Механизм действия PRP при АГА представляет собой сложный процесс взаимодействия стволовых клеток волосяных фолликулов и факторов роста. При введении плазмы, обогащенной тромбоцитами, увеличивается транскрипционная активность  $\beta$ -катенина, что приводит к дифференцировке стволовых клеток в клетке волосяных фолликулов. Учеными было обнаружено, что bulge (выпуклые клетки), расположенные вдоль стержня волосяного фолликула, индуцируют стволовые клетки и имеют важное значение для прогрессирования волосяного цикла. Именно эти стволовые клетки содержат рецепторы факторов роста, отвечающие за рост волоса [14–16]. Помимо стволовых клеток в стимуляции появления новых фолликулов и процесса неоваскуляризации участвуют герминативные клетки мезенхимального происхождения, находящиеся в дермальных сосочках. Во время поздней фазы телогена сигналы от дермального сосочка стимулируют рост герминативных клеток и покоящихся выпуклых клеток (bulge) [17]. После дифференцировки стволовых клеток происходит увеличение количества Bcl-2 (внутриклеточного белкового фактора, регулирующего апоптоз), подавляющих апоптоз, что ведет к увеличению времени жизни клеток дермального сосочка. Активация Akt и ERK сигнальных путей также увеличивает время жизни клеток дермального сосочка, в которых затем происходит активная экспрессия FGF-7 (фактора роста кератиноцитов – белка, который у человека кодируется геном FGF7), что удлиняет фазу анагена в цикле роста волос. При экспрессии факторов роста VEGF и PDGF увеличивается перифолликулярная сосудистая сеть, что усиливает приток крови к волосяным фолликулам [18–20]. Тромбоциты также содержат плотные гранулы, которые имеют биоактивные факто-

ры для повышения проницаемости мембран и модулирования воспаления [21]. Плотные гранулы содержат серотонин, гистамин, дофамин, кальций и аденоzin, которые повышают проницаемость мембраны и модулируют воспаление [22]. Факторы роста, содержащиеся в альфа-гранулах тромбоцитов, воздействуют на стволовые клетки в области выпуклости волосяных фолликулов и стимулируют развитие новых фолликулов наряду с неоваскуляризацией. Например, IGF-1 стимулирует размножение циклических базальных кератиноцитов Ki67+ [23] human melanocytes require basic fibroblast growth factor (bFGF), тогда как TGF- $\beta$ 1 обеспечивает пролиферативную способность базальных кератиноцитов путем подавления роста клеток и терминального разделения [4, 24].

Таким образом, PRP стимулирует рост волос, улучшая васкуляризацию фолликулов, ингибируя апоптоз, продлевая фазу анагена и вызывая более быстрый переход от телогена к фазе анагена в клетках дермального сосочка.

Учитывая существенные успехи в исследовании влияния PRP-терапии на восстановление волос, за последнее десятилетие было опубликовано немало статей о ее благоприятном влиянии на рост и развитие волос. В настоящее время наблюдается тенденция к активному применению нестандартных методов, поэтому необходимы обобщение результатов использования перспективного подхода биологического восстановления волос и разработка протоколов.

**Технология PRP и ее эффективность.** Практикующему врачу важно помнить, что для получения PRP необходимо оборудование для обработки жизнеспособных и неповрежденных тромбоцитов в концентрации не менее 1 000 000 тромбоцитов/мкл стерильным способом и без содержания пирогенов. Нужно отметить, что термины «стерильный» и «апирогенный» не идентичны. «Стерильный» означает отсутствие микробов, «апирогенный» – отсутствие каких-либо продуктов метаболизма микроорганизмов или частиц инородного тела, которые могут вызвать лихорадку. Поэтому при PRP-терапии должны использоваться только сертифицированные апирогенные одноразовые материалы, а для получения нужной концентрации тромбоцитов из аутологичной крови устройство

должно работать по методике двойного центрифугирования. Первое вращение (называемое жестким вращением) отделяет эритроциты от плазмы, которая содержит тромбоциты, лейкоциты и факторы свертывания крови. Второе вращение (называемое мягким вращением) тонко отделяет от плазмы тромбоциты и лейкоциты вместе с несколькими эритроцитами. Это мягкое вращение производит PRP и отделяет его от плазмы с низким содержанием тромбоцитов (PPP) без препятствий, создаваемых большим количеством эритроцитов. Получение PRP с одним спином не даст истинного PRP, вместо этого будет получена смесь PRP и PPP с удручающе низким количеством тромбоцитов. Помимо специальной техники, для выделения тромбоцитов и сохранения их свойств используют антикоагулянты, такие как раствор цитратного гемоконсерванта с дектрозой или цитрат натрия. Не рекомендуется применение гепарина, так как он препятствует высвобождению факторов роста. Независимо от скорости или времени, одно вращение не может адекватно сконцентрировать тромбоциты, так как эритроциты будут мешать тонкому разделению тромбоцитов. Это очень важно учитывать тем, кто для разработки PRP использует лабораторную центрифугу или устройство, которое является просто модификацией лабораторной центрифуги. Такие центрифуги предназначены для диагностических целей, а не для разработки PRP.

В настоящее время методика PRP активно используется при андрогенной алопеции, и было проведено достаточное количество исследований, которые доказывают ее положительное влияние на рост и развитие волоса. Sorbellini S. и соавт. [25] для исследования отобрали двенадцать фолликулов, четыре из которых поместили в плазму с повышенным содержанием тромбоцитов, четыре – в раствор Рингера, и четыре – в стандартный физиологический раствор. После этого была исследована митотическая активность и выявлено значительное ее увеличение и снижение апоптотического процесса при использовании PRP.

Цель исследования Takikawa M. и соавт. [26] – выяснить, есть ли разница между простой инъекцией PRP и PRP, содержащей дельтапарин. Дельтапарин является белком-носителем для факторов роста в PRP. В исследовании приняли участие добровольцы, имеющие достаточно тонкую структуру волоса. Половина пациентов получала терапию PRP, другая половина – PRP с дельтапарином. Оценка проводилась в течение 12 недель. Экспериментальные и контрольные участки были взяты для гистологического исследования. Существенные различия были обнаружены в поперечном сечении волоса. В результате терапия PRP улучшила плотность волос на 16 % за 12 недель.

При оценке структуры волоса нельзя забывать о таких его параметрах, как плотность и калибр, а также о соотношении фаз роста волос (анагена и телогена). В исследовании Greco J. и Brandt R. [17] в 2009 г. 5 пациентов (экспериментальная группа) получали терапию PRP, остальные 5 (контрольная группа) – инъекции физиологического раствора. Диаметр волос измеряли с помощью микрометра Старретта. Перед началом лечения на скальп были нанесены микропорезы с помощью 1-миллиметровой микроиглы, чтобы инициировать миграцию кератиноцитов и заживление раны. Оценку и измерение диаметра волоса провели через 4 и 8 месяцев. Контрольная группа продемонстрировала среднее уменьшение диаметра стержня волоса

на 2,8 % через 4 месяца и снижение на 3,5 % через 8 месяцев (это классический пример эволюции андрогенной алопеции). В экспериментальной группе наблюдалось значительное увеличение среднего диаметра волосяного стержня на 9,7 % через 4 месяца, а затем на 6,1 % через 8 месяцев [17]. При таком типе лечения микроигольчатая стимуляция инициирует миграцию кератиноцитов, а факторы роста улучшают васкуляризацию фолликулов, стимулируют митоз, способствуют фазе анагена и замедляют апоптоз. Соблюдение этих рекомендаций позволило продвинуться вперед в валидации и оценке метода PRP для роста волос.

Использование PRP при хирургическом методе восстановления волос в качестве среды для хранения гraftов продемонстрировало хорошие результаты. В этом случае важно активировать PRP с помощью хлорида кальция или тромбина. Когда PRP вводится непосредственно в дермальный слой, он травмируется и влияет на выработку адреналина и кальция, которые инициируют каскад активации. При хранении в активированном PRP факторы роста прикрепляются к стволовым клеткам в области выпуклости (bulge) рассеченного фолликулярного блока, таким образом увеличивая выход вновь трансплантированных фолликулов. Uebel C. O. и соавт. [27] наблюдали значительную разницу в образовании фолликулярных единиц при сравнении экспериментальной и контрольной областей кожи головы. Области, обработанные факторами роста тромбоцитарной плазмы, продемонстрировали выход 18,7 фолликулярных единиц на 1 см<sup>2</sup>, в то время как контрольные участки дали 16,4 фолликулярных единиц на 1 см<sup>2</sup>. У пациентов при использовании протокола с высоким содержанием тромбоцитов в плазме наблюдалось увеличение плотности от 3 % до 52 %, а также увеличение роста и плотности волос на 15,1 % между областями кожи головы. Кроме того, инъекция PRP в область реципиента увеличивает васкуляризацию трансплантированных фолликулярных единиц, увеличивая тем самым плотность волос.

Разнообразие PRP-продуктов для лечения различных видов алопеции достаточно велико, их клиническая эффективность все еще обсуждается учеными и врачами, а стандартизованный протокол до сих пор не создан [28]. Врачи должны выбирать подходящие препараты PRP с учетом их биомолекулярных характеристик и клинических показаний [29].

При лечении выпадения волос местное применение AA-PRP (аутологичная активированная плазма) с собранными фолликулами перед имплантацией повышает их выживаемость на 15 % [27]. У пациентов, получавших PRP при участии глюконата кальция, через три месяца после медицинской процедуры увеличилась толщина волос, причем толщина конечных волос (измерение > 40 мкм) за это время увеличилась на 19 % [15]. Эти открытия были подтверждены при обследовании пациентов с АГА, получавших PRP, активированный кальцием, в течение одного года. Через 12 недель после последнего введения PRP густота волос увеличилась до 19 % по сравнению с базовыми оценками. В годичный период толщина волос уменьшилась на 7 % по сравнению со стандартной оценкой, хотя это все еще считалось значительным увеличением толщины волос в отличие от базовых оценок [30].

Применение A-PRP (терапия аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами) показало положительную реакцию на лечение повышением роста и плотности волос

в обработанной зоне головы у пациентов в сравнении с контрольной зоной. Различий между 12-недельным последующим подсчетом волос и исходным подсчетом волос не наблюдалось. Эти параметры роста волос были выше в группе лечения A-PRP, чем в популяции лечения AA-PRP, как сообщалось в предыдущих предварительных данных Gentile P. и соавт. [31]. После оценки через три месяца плотность волос у пациентов, получавших A-PRP и AA-PRP, составила  $65 \pm 5$  и  $28 \pm 4$  волос/ $\text{см}^2$  соответственно. Результаты показали улучшение плотности волос на  $31 \pm 2\%$  при обработке с A-PRP по сравнению с улучшением плотности волос на  $19 \pm 3\%$  при обработке с AA-PRP, со значительной разницей в росте волос ( $p = 0,0029$ ). Увеличение параметров роста волос для A-PRP по сравнению с AA-PRP может отражать способность тромбина *in vivo* активировать тромбоциты по сравнению с активацией и инфузии кальция *in vitro*. Доставка A-PRP может увеличивать выработку тромбоксана A2 (TXA2) тромбоцитами после их активации *in vivo*, что активирует дополнительные тромбоциты и усиливает их агрегацию [32].

Положительная динамика от PRP-терапии была также отмечена при лечении андрогенной алопеции в исследовании Cervelli V. и соавт. в 2014 г. [15]. Исследователи выявили, что аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, увеличивает транскрипционную активность  $\beta$ -катенина, который определяет различные направления дифференцировки клеток. PRP-терапия увеличивает также уровень антиапоптотических белков Bcl-2, тем самым являясь защитным звеном от апоптоза. Активация Akt и ERK сигнальных путей стимулирует перемещение  $\beta$ -катенина в ядро, в результате чего происходит пролиферация и дифференцировка клеток. PRP увеличивала экспрессию факторов роста фибробластов (ФРФ). Было установлено, что при лечении АГА особенно увеличивался уровень ФРФ-7, также известного как фактор роста кератиноцитов, продлевающий фазу анагена в цикле роста волос.

Известно, что лечение очаговой алопеции – это очень долгий и тяжелый процесс. Чаще всего требуется объединение нескольких методов лечения. Mubki T. и соавт. [3] в 2016 г. провели исследование, в котором оценивали эффективность PRP-терапии в комбинации с внутрикожными инъекциями триамцинолона ацетонида в лечении очаговой алопеции у пациентки с длительностью заболевания 5 лет. Исследование было проведено на двух участках волосистой части головы: одну половину кожи головы обработали

плазмой, богатой тромбоцитами и триамцинолоном, на другой был использован только триамцинолона ацетонид (ТА). На правой половине волосистой части головы было проведено 8 процедур в течение 16 недель в комбинации 4 инъекции PRP и ТА и 4 инъекции с использованием только ТА. При обследовании головы при помощи цифровой трихоскопии выявили, что комбинированная терапия увеличивает количество волос на 16 % от исходного состояния. Ученые показали, что сочетание богатой тромбоцитами плазмы с внутрикожным введением стероидного препарата может оказывать положительный синергетический эффект при лечении очаговой алопеции.

S. Giordano S. и соавт. [33] провели метаанализ, где во внимание в первую очередь было принято увеличение после PRP-терапии количества волос, во вторую – увеличение толщины волоса. Исследование показало, что данный метод клеточной терапии увеличивает количество волос, а структура волоса становится толще. Побочные эффекты от данной малоинвазивной процедуры минимальны.

При наличии уже разработанных методик и результатов применения PRP-терапии к настоящему времени еще не предложены конкретные и стандартизованные протоколы для лечения АГА аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, однако ее эффективность доказана многими исследователями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование PRP при выпадении волос является уникальной, современной терапией, применение которой при различных типах алопеции продолжает изучаться. Многочисленные исследователи надеются в будущем улучшить протокол оптимальной концентрации тромбоцитов и показать, что PRP оказывает не только профилактическое, но и восстановительное действие при выпадении волос. Этот метод не заменяет трансплантацию волос, но может сократить сроки лечения, улучшить качество гraftов и обеспечить лучший результат после пересадки волос. Данная обзорная статья по применению PRP-терапии призвана стимулировать специалистов использовать данную методику с соблюдением стандартных рекомендаций, изучать возможные синергичные эффекты при комбинированной терапии выпадения волос в своей дальнейшей практике.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alves R., Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification // *Ski Appendage Disord.* 2018. No. 4 (1). P. 18–24.
2. Amgar G., Bouhanna P. Platelet Rich Plasma: a Therapy for Hair Growth // *Prime Journal.* 2013. P. 20–31.
3. Mubki T. Platelet-Rich Plasma Combined with Intralesional Triamcinolone Acetonide for the Treatment of Alopecia Areata: A Case Report // *J Dermatology Dermatologic Surg.* 2016. No. 20. P. 87–90.
4. Stevens J., Khetarpal S. Platelet-Rich Plasma for Androgenetic Alopecia: A Review of the Literature and Proposed Treatment Protocol // *International Journal of Women's Dermatology.* 2018. No. 5 (1). P. 46–51.
5. Gentile P., Cole J. P., Cole M. A., Garcovich S., Bielli A., Scigli M. G., Orlandi A., Insalaco C., Cervelli V. Evaluation of Not-Activated and Activated PRP in Hair Loss Treatment: Role of Growth Factor and Cytokine Concentrations Obtained by Different Collection Systems // *International Journal of Molecular Sciences.* 2017. No. 18 (2). P. 408.

## REFERENCES

1. Alves R., Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification // *Ski Appendage Disord.* 2018. No. 4 (1). P. 18–24.
2. Amgar G., Bouhanna P. Platelet Rich Plasma: a Therapy for Hair Growth // *Prime Journal.* 2013. P. 20–31.
3. Mubki T. Platelet-Rich Plasma Combined with Intralesional Triamcinolone Acetonide for the Treatment of Alopecia Areata: A Case Report // *J Dermatology Dermatologic Surg.* 2016. No. 20. P. 87–90.
4. Stevens J., Khetarpal S. Platelet-Rich Plasma for Androgenetic Alopecia: A Review of the Literature and Proposed Treatment Protocol // *International Journal of Women's Dermatology.* 2018. No. 5 (1). P. 46–51.
5. Gentile P., Cole J. P., Cole M. A., Garcovich S., Bielli A., Scigli M. G., Orlandi A., Insalaco C., Cervelli V. Evaluation of Not-Activated and Activated PRP in Hair Loss Treatment: Role of Growth Factor and Cytokine Concentrations Obtained by Different Collection Systems // *International Journal of Molecular Sciences.* 2017. No. 18 (2). P. 408.

6. Marx R. E. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? // *Implant Dent.* 2001. No. 10. P. 225–228.
7. Weibrich G., Kleis W. K., Hafner G., Hitzler W. E. Growth Factor Levels in Platelet-Rich Plasma and Correlations with Donor Age, Sex, and Platelet Count // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2002. No. 30 (2). P. 97–102.
8. Zhu Y., Yuan M., Meng H. Y., Wang A. Y., Guo Q. Y., Wang Y., Peng J. Basic Science and Clinical Application of Platelet-Rich Plasma for Cartilage Defects and Osteoarthritis: A Review // *Osteoarthritis and Cartilage.* 2013. No. 21 (11). P. 1627–1637.
9. Toyoda T., Isobe K., Tsujino T., Koyata Y., Ohyagi F., Watanabe T., Nakamura M., Kitamura Y., Okudera H., Nakata K., Kawase T. Direct Activation of Platelets by Addition of CaCl<sub>2</sub> Leads Coagulation of Platelet-Rich Plasma // *International Journal of Implant Dentistry.* 2018. No. 4 (1). P. 23.
10. Sudnik W., Dańczak-Pazdrowska A., Silny W., Osmola-Mańkowska A., Pazdrowski J., Polańska A. The Role of Selectins in Alopecia Areata. Advances in Dermatology and Allergology // *Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2015. No. 32 (1). P. 27.
11. Wang E., McElwee K. J. Etiopathogenesis of Alopecia Areata: Why Do Our Patients Get It? // *Dermatologic Therapy.* 2011. No. 24 (3). P. 337–347.
12. Erdem T., Aktaç A. N., Yıldırım A. Increased Serum Level of P-Selectin in Patients with Lichen Planus // *Yonsei Medical Journal.* 2004. No. 45 (2). P. 215–218.
13. Pamuk G. E., Nuri O. P., Orüm H., Arican O., Turgut B., Demir M. Elevated Platelet-Monocyte Complexes in Patients with Psoriatic Arthritis // *Platelets.* 2009. No. 20 (7). P. 493–497.
14. Morris R. J., Liu Y., Marles L., Yang Z., Trempus C., Li S., Lin J. S., Sawicki J. A., Cotsarelis G. Capturing and Profiling Adult Hair Follicle Stem Cells // *Nature Biotechnology.* 2004. No. 22 (4). P. 411–417.
15. Cervelli V., Garcovich S., Bielli A., Cervelli G., Curcio B.C., Sciolli M. G., Orlandi A., Gentile P. The Effect of Autologous Activated Platelet Rich Plasma (AA-PRP) Injection on Pattern Hair Loss: Clinical and Histomorphometric Evaluation // *BioMed Research International.* 2014. No. 4. P. 1–9.
16. Lichtenberger B. M., Mastrogianaki M., Watt F. M. Epidermal β-Catenin Activation Remodels the Dermis via Paracrine Signalling to Distinct Fibroblast Lineages // *Nature Communications.* 2016. No. 7 (1). P. 1–3.
17. Greco J., Brandt R. The Effects of Autologous Platelet Rich Plasma and Various Growth Factors on Non-transplanted Miniaturized Hair // *Hair Transplant Forum International.* 2009. P. 49–50.
18. Gentile P., Garcovich S. Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenic Alopecia and Hair Loss: Wnt Pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development // *Cells.* 2019. No. 8. P. 466.
19. Li W., Enomoto M., Ukegawa M., Hirai T., Sotome S., Wakabayashi Y., Shinomiya K., Okawa A. Subcutaneous Injections of Platelet-Rich Plasma into Skin Flaps Modulate Proangiogenic Gene Expression and Improve Survival Rates // *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2012. No. 129 (4). P. 858–866.
20. Yang J., Zhao S., Yang X., Zhang H., Zheng P., Wu H. Inhibition of B-cell Apoptosis is Mediated Through Increased Expression of Bcl-2 in Patients with Rheumatoid Arthritis // *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2016. No. 19 (2). P. 134–140.
21. Leo M. S., Kumar A. S., Kirit R., Konathan R., Sivamani R. K. Systematic Review of the Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic Dermatology // *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2015. No. 14 (4). P. 315–323.
22. Asadi M., Alamdar D. H., Rahimi H. R., Aliakbarian M., Jangjoo A., Abdollahi A., Bahar M. M., Azadmand A., Forghani N., Sadegh M. N., Khayamy M. E. Treatment of Life-Threatening Wounds with a Combination of Allogenic Platelet-Rich Plasma, Fibrin Glue and Collagen Matrix, and a Literature Review // *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2014. No. 8 (2). P. 423–429.
23. Halaban R., Langdon R., Birchall N., Cuono C., Baird A., Scott G., Moellmann G., McGuire J. Basic Fibroblast Growth Factor from Human Keratinocytes is a Natural Mitogen for Melanocytes // *The Journal of Cell Biology.* 1988. No. 107 (4). P. 1611–1619.
24. Matsumoto K., Hashimoto K., Hashiro M., Yoshimasa H., Yoshikawa K. Modulation of Growth and Differentiation in Normal Human Keratinocytes by Transforming Growth Factor-β // *Journal of Cellular Physiology.* 1990. No. 145 (1). P. 95–101.
6. Marx R. E. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? // *Implant Dent.* 2001. No. 10. P. 225–228.
7. Weibrich G., Kleis W. K., Hafner G., Hitzler W. E. Growth Factor Levels in Platelet-Rich Plasma and Correlations with Donor Age, Sex, and Platelet Count // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2002. No. 30 (2). P. 97–102.
8. Zhu Y., Yuan M., Meng H. Y., Wang A. Y., Guo Q. Y., Wang Y., Peng J. Basic Science and Clinical Application of Platelet-Rich Plasma for Cartilage Defects and Osteoarthritis: A Review // *Osteoarthritis and Cartilage.* 2013. No. 21 (11). P. 1627–1637.
9. Toyoda T., Isobe K., Tsujino T., Koyata Y., Ohyagi F., Watanabe T., Nakamura M., Kitamura Y., Okudera H., Nakata K., Kawase T. Direct Activation of Platelets by Addition of CaCl<sub>2</sub> Leads Coagulation of Platelet-Rich Plasma // *International Journal of Implant Dentistry.* 2018. No. 4 (1). P. 23.
10. Sudnik W., Dańczak-Pazdrowska A., Silny W., Osmola-Mańkowska A., Pazdrowski J., Polańska A. The Role of Selectins in Alopecia Areata. Advances in Dermatology and Allergology // *Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2015. No. 32 (1). P. 27.
11. Wang E., McElwee K. J. Etiopathogenesis of Alopecia Areata: Why Do Our Patients Get It? // *Dermatologic Therapy.* 2011. No. 24 (3). P. 337–347.
12. Erdem T., Aktaç A. N., Yıldırım A. Increased Serum Level of P-Selectin in Patients with Lichen Planus // *Yonsei Medical Journal.* 2004. No. 45(2). P. 215–218.
13. Pamuk G. E., Nuri O. P., Orüm H., Arican O., Turgut B., Demir M. Elevated Platelet-Monocyte Complexes in Patients with Psoriatic Arthritis // *Platelets.* 2009. No. 20 (7). P. 493–497.
14. Morris R. J., Liu Y., Marles L., Yang Z., Trempus C., Li S., Lin J. S., Sawicki J. A., Cotsarelis G. Capturing and Profiling Adult Hair Follicle Stem Cells // *Nature Biotechnology.* 2004. No. 22 (4). P. 411–417.
15. Cervelli V., Garcovich S., Bielli A., Cervelli G., Curcio B.C., Sciolli M. G., Orlandi A., Gentile P. The Effect of Autologous Activated Platelet Rich Plasma (AA-PRP) Injection on Pattern Hair Loss: Clinical and Histomorphometric Evaluation // *BioMed Research International.* 2014. No. 4. P. 1–9.
16. Lichtenberger B. M., Mastrogianaki M., Watt F. M. Epidermal β-Catenin Activation Remodels the Dermis via Paracrine Signalling to Distinct Fibroblast Lineages // *Nature Communications.* 2016. No. 7 (1). P. 1–3.
17. Greco J., Brandt R. The Effects of Autologous Platelet Rich Plasma and Various Growth Factors on Non-transplanted Miniaturized Hair // *Hair Transplant Forum International.* 2009. P. 49–50.
18. Gentile P., Garcovich S. Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenic Alopecia and Hair Loss: Wnt Pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development // *Cells.* 2019. No. 8. P. 466.
19. Li W., Enomoto M., Ukegawa M., Hirai T., Sotome S., Wakabayashi Y., Shinomiya K., Okawa A. Subcutaneous Injections of Platelet-Rich Plasma into Skin Flaps Modulate Proangiogenic Gene Expression and Improve Survival Rates // *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2012. No. 129 (4). P. 858–866.
20. Yang J., Zhao S., Yang X., Zhang H., Zheng P., Wu H. Inhibition of B-cell Apoptosis is Mediated Through Increased Expression of Bcl-2 in Patients with Rheumatoid Arthritis // *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2016. No. 19 (2). P. 134–140.
21. Leo M. S., Kumar A. S., Kirit R., Konathan R., Sivamani R. K. Systematic Review of the Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic Dermatology // *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2015. No. 14 (4). P. 315–323.
22. Asadi M., Alamdar D. H., Rahimi H. R., Aliakbarian M., Jangjoo A., Abdollahi A., Bahar M. M., Azadmand A., Forghani N., Sadegh M. N., Khayamy M. E. Treatment of Life-Threatening Wounds with a Combination of Allogenic Platelet-Rich Plasma, Fibrin Glue and Collagen Matrix, and a Literature Review // *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2014. No. 8 (2). P. 423–429.
23. Halaban R., Langdon R., Birchall N., Cuono C., Baird A., Scott G., Moellmann G., McGuire J. Basic Fibroblast Growth Factor from Human Keratinocytes is a Natural Mitogen for Melanocytes // *The Journal of Cell Biology.* 1988. No. 107 (4). P. 1611–1619.
24. Matsumoto K., Hashimoto K., Hashiro M., Yoshimasa H., Yoshikawa K. Modulation of Growth and Differentiation in Normal Human Keratinocytes by Transforming Growth Factor-β // *Journal of Cellular Physiology.* 1990. No. 145 (1). P. 95–101.

25. Sorbellini E., Trink A., Rinaldi F. Experimental Clinical Assessment of the Use of Platelet-Rich Plasma in Dermatology and Rationale for its Use in the Treatment of Non-Scarring Alopecia // *La Medicina Estetica*. 2011. No. 35 (4).
26. Takikawa M., Nakamura S., Nakamura S., Ishirara M., Kishimoto S., Sasaki K., Yanagibayashi S., Azuma R., Yamamoto N., Kiyosawa T. Enhanced Effect of Platelet-Rich Plasma Containing a New Carrier on Hair Growth // *Dermatologic Surgery*. 2011. No. 37 (12). P. 1721–1729.
27. Uebel C. O., da Silva J. B., Cantarelli D., Martins P. The role of Platelet Plasma Growth Factors in Male Pattern Baldness Surgery // *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006. No. 118 (6). P. 1458–1466.
28. Gobbi A., Karnatzikos G., Mahajan V., Malchira S. Platelet-rich Plasma Treatment in Symptomatic Patients with Knee Osteoarthritis: Preliminary Results in a Group of Active Patients // *Sports Health*. 2012. No. 4 (2). P. 162–172.
29. Oh J. H., Kim W. O., Park K. U., Roh Y. H. Comparison of the Cellular Composition and Cytokine-Release Kinetics of Various Platelet-Rich Plasma Preparations // *The American Journal of Sports Medicine*. 2015. No. 43 (12). P. 3062–3070.
30. Gkini M. A., Kouskoukis A. E., Tripsianis G., Rigopoulos D., Kouskoukis K. Study of Platelet-Rich Plasma Injections in the Treatment of Androgenetic Alopecia Through an One-Year Period // *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2014. No. 7 (4). P. 213.
31. Gentile P., Garcovich S., Sciolli M. G., Bielli A., Orlandi A., Cervelli V. Mechanical and Controlled PRP Injections in Patients Affected by Androgenetic Alopecia // *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2018. No. 27 (131). P. e56406.
32. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Thromboxanes: a New Group of Biologically Active Compounds Derived from Prostaglandin Endoperoxides // *Proc Natl Acad Sci*. 1975. No. 72. P. 2994–2998.
33. Giordano S., Romeo M., Lankinen P. Platelet-rich Plasma for Androgenetic Alopecia: Does it Work? Evidence from Meta Analysis // *J Cosmet Dermatol*. 2017. No. 16. P. 374–381.
25. Sorbellini E., Trink A., Rinaldi F. Experimental Clinical Assessment of the Use of Platelet-Rich Plasma in Dermatology and Rationale for its Use in the Treatment of Non-Scarring Alopecia // *La Medicina Estetica*. 2011. No. 35 (4).
26. Takikawa M., Nakamura S., Nakamura S., Ishirara M., Kishimoto S., Sasaki K., Yanagibayashi S., Azuma R., Yamamoto N., Kiyosawa T. Enhanced Effect of Platelet-Rich Plasma Containing a New Carrier on Hair Growth // *Dermatologic Surgery*. 2011. No. 37 (12). P. 1721–1729.
27. Uebel C. O., da Silva J. B., Cantarelli D., Martins P. The role of Platelet Plasma Growth Factors in Male Pattern Baldness Surgery // *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006. No. 118 (6). P. 1458–1466.
28. Gobbi A., Karnatzikos G., Mahajan V., Malchira S. Platelet-rich Plasma Treatment in Symptomatic Patients with Knee Osteoarthritis: Preliminary Results in a Group of Active Patients // *Sports Health*. 2012. No. 4 (2). P. 162–172.
29. Oh J. H., Kim W. O., Park K. U., Roh Y. H. Comparison of the Cellular Composition and Cytokine-Release Kinetics of Various Platelet-Rich Plasma Preparations // *The American Journal of Sports Medicine*. 2015. No. 43 (12). P. 3062–3070.
30. Gkini M. A., Kouskoukis A. E., Tripsianis G., Rigopoulos D., Kouskoukis K. Study of Platelet-Rich Plasma Injections in the Treatment of Androgenetic Alopecia Through an One-Year Period // *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2014. No. 7 (4). P. 213.
31. Gentile P., Garcovich S., Sciolli M. G., Bielli A., Orlandi A., Cervelli V. Mechanical and Controlled PRP Injections in Patients Affected by Androgenetic Alopecia // *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2018. No. 27 (131). P. e56406.
32. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Thromboxanes: a New Group of Biologically Active Compounds Derived from Prostaglandin Endoperoxides // *Proc Natl Acad Sci*. 1975. No. 72. P. 2994–2998.
33. Giordano S., Romeo M., Lankinen P. Platelet-rich Plasma for Androgenetic Alopecia: Does it Work? Evidence from Meta Analysis // *J Cosmet Dermatol*. 2017. No. 16. P. 374–381.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Халирахманов Айрат Файзелгаянович** – кандидат медицинских наук, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Университетская клиника (Медико-санитарная часть Казанского федерального университета); старший преподаватель кафедры хирургии, акушерства и гинекологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия.

ORCID: 0000-0001-7758-3935.

E-mail: ai.bolit@mail.ru

**Идрисова Камилла Фаритовна** – лаборант-исследователь, Научно-исследовательская лаборатория «Генные и клеточные технологии», Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия.

ORCID: 0000-0003-2997-0644.

E-mail: idrisovakam@mail.ru

**Абдрахманов Азат Расимович** – кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, руководитель терапевтического направления, заместитель главного врача по медицинской части, Медико-санитарная часть Казанского федерального университета; научный сотрудник, Научно-исследовательская лаборатория «Репродуктивное здоровье», Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия.

ORCID: 0000-0002-4181-5818.

E-mail: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Airat F. Khalirakhmanov** – Candidate of Sciences (Medicine), Physician in Endovascular Diagnostics and Treatment, Uniclinic KFU; Senior Lecturer, Department of Surgery, Obstetrics, and Gynecology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.

ORCID: 0000-0001-7758-3935.

E-mail: ai.bolit@mail.ru

**Kamilla F. Idrisova** – Clinical Research Assistant, Openlab “Gene and Cell Technologies”, Scientific and Clinical Center of Precision and Regenerative Medicine, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.

ORCID: 0000-0003-2997-0644.

E-mail: idrisovakam@mail.ru

**Azat R. Abdrrakhmanov** – Candidate of Sciences (Medicine), Dermatovenerologist, Head, Therapeutic Department, Deputy Chief Medical Officer for Treatment, Uniclinic KFU, Researcher, Scientific Research Laboratory “Reproductive Health”, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.

ORCID: 0000-0002-4181-5818.

E-mail: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru

# ПАРАДОКСЫ РЕПЕРФУЗИИ В ПРАКТИКЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ: ВОЗМОЖНОСТЬ РЕШЕНИЯ

**A. V. Колядко<sup>4</sup>, Е. А. Ланг<sup>3</sup>, Н. В. Говорова<sup>1</sup>, Т. В. Бойко<sup>2</sup>, Ю. П. Орлов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

<sup>2</sup>Омский государственный аграрный университет им. П. А. Столыпина, Омск, Россия

<sup>3</sup>Омская Городская клиническая больница № 1 им. А. Н. Кабанова, Омск, Россия

<sup>4</sup>Нижневартовская окружная клиническая больница, Нижневартовск, Россия

**Цель** – детализация патогенетических факторов синдрома ишемии/реперфузии при критических состояниях. **Материал и методы.** Проанализированы 122 открытые научные публикации в базах данных медицинской литературы Pubmed, Medline, Embase и e-Library.ru. В исследование включены данные 44 статей. **Результаты.** Представлены современные научные данные о синдроме ишемии/реперфузии с уточнением патогенетических факторов, определяющих основные повреждающие детерминанты, с указанием их влияния на тяжесть реперфузионных повреждений, с акцентом на роль кислородного парадокса реперфузии, потенцирующего свободно-радикальное окисление в присутствии ионов свободного железа, а также повреждение дыхательной цепи митохондрий. Указанные факторы, согласно исследованиям, лежат в основе развития эндотелиальной дисфункции, обусловливающей формирование полиорганной недостаточности при ряде критических состояний.

**Ключевые слова:** ишемия, реперфузия, свободно-радикальное окисление, митохондрии, сукцинаты, железо, эндотелий, критические состояния.

**Шифр специальности:** 14.03.03 Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Орлов Юрий Петрович, e-mail: orlov-up@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Впервые предположение о повреждающем действии реперфузии было высказано в середине прошлого века и в течение продолжительного периода времени являлось предметом споров главным обра-

зом из-за отсутствия обоснованных доказательств, свидетельствующих о прогрессировании повреждения тканей при восстановлении кровотока [1]. Впоследствии существование реперфузионного по-

# PARADOXES OF REPERFUSION IN THE PRACTICE OF CRITICAL CONDITIONS: POSSIBLE SOLUTION

**A. V. Kolyadko<sup>4</sup>, E. A. Lang<sup>3</sup>, N. V. Gоворова<sup>1</sup>, T. V. Boyko<sup>2</sup>, Yu P. Orlov<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>Omsk State Agrarian University named after P. A. Stolypin, Omsk, Russia

<sup>3</sup>Omsk City Clinical Hospital No. 1 n.a. A. N. Kabanov, Omsk, Russia

<sup>4</sup>Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital, Nizhnevartovsk, Russia

**The study aims** to clarify the pathogenetic factors of ischemia/reperfusion syndrome in critical conditions.

**Material and methods.** The 122 open scientific publications in Pubmed, Medline, Embase, and e-Library.ru databases are analyzed. Data from 44 articles are included in the study. **Results.** The review presents modern literary data on ischemia/reperfusion syndrome, clarifying pathogenetic factors that determine the main damaging determinants. The authors draw attention to the factors influencing the severity of reperfusion damage, with an emphasis on the role of the oxygen paradox of reperfusion, potentiating free-radical oxidation in the presence of free iron ions, and damage to the respiratory chain of mitochondria. These factors, according to research, are the basis of the development of endothelial dysfunction, which causes the formation of multiple organ dysfunction syndrome in a number of critical conditions.

**Keywords:** ischemia, reperfusion, free-radical oxidation, mitochondria, succinate, iron, endothelium, critical conditions.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Yuri P. Orlov, e-mail: orlov-up@mail.ru

вреждения тканей было подтверждено большим количеством исследований, и сегодня общепризнано, что многие осложнения в течении различных заболеваний неразрывно связаны с реперфузией [2]. Данный факт послужил основанием для научного поиска, направленного на выявление механизмов, лежащих в основе ишемии/реперфузии, и мишней для терапевтической фармакокоррекции.

**Цель** – детализация патогенетических факторов синдрома ишемии/реперфузии при критических состояниях.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы 122 открытых научных источника в базах данных медицинской литературы Pubmed, Medline, Embase и e-Library.ru с использованием ключевых слов: ишемия/реперфузия, свободно-радикальное окисление, митохондрии, железо, эндотелий, критические состояния. В исследование включены данные 44 статей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Что же влияет на реперфузионное повреждение? Во-первых, длительность фазы ишемии – результат реперфузии будет различен в зависимости от «временного коридора» ишемии. Так, в одной из работ [3] продемонстрировано, что в начале длительной ишемии повреждение тканей обусловлено ею как таковой, но с течением времени все большую роль играет именно реперфузионное повреждение, обусловленное нарушением порозности сосудистой стенки и формированием периваскулярного отека, вторично вызывающего ишемию тканей. В ряде работ показано, что короткий (около 5 мин) период реперфузии не только не проходит бесследно, но оказывает протективное, тренирующее действие. В настоящее время этот феномен известен под названием «ишемическое прекондиционирование» [3–4]. Итак, ответ ткани на реперфузию бимодален и зависит от длительности фазы ишемии, что необходимо учитывать при выборе методов и средств патогенетического лечения.

Во-вторых, развитие реперфузионного повреждения зависит от ткани, подвергшейся ишемии/реперфузии. В связи с наиболее активным метаболизмом, отсутствием запасов глюкозы и низким уровнем ферментов антиоксидантной системы наиболее чувствительным к ишемии/реперфузии является головной мозг [5–6]. Сердце относится ко второму наиболее чувствительному к ишемии/реперфузии органу [7]. Третьим по чувствительности органом являются почки, в которых изменения, обусловленные ишемией/реперфузией, могут не наступить даже после 30-минутного воздействия патологическим фактором [8]. Сложнее ситуация с ишемией кишечника, так как верифицировать начало эпизода нарушения кровообращения трудно из-за стерой клинической картины. В экспериментах на животных было установлено, что изменения в стенке кишечника начинают регистрировать примерно с 30-й минуты ишемии [9]. Важно отметить, что интестинальная ишемия протекает на фоне активного участия микроорганизмов в воспалительном ответе на реперфузию (транслокация бактерий), в то время как в других органах реперфузия связана с асептическим воспалением. Существуют экспериментальные данные, в которых деконтаминация кишечника уменьшала тяжесть реперфузионного повреждения [10].

В-третьих, на результат ишемии/реперфузии влияет состояние пациента. Например, возраст напрямую коррелирует с частотой возникновения заболеваний, сопряженных с ишемией/реперфузией (инфаркт миокарда, инсульт, остановка сердца и т. д.). Другие факторы (сопутствующие заболевания, употребление алкоголя, наркотиков, метаболический синдром и т. д.) также будут оказывать влияние на степень выраженности реперфузионного ответа, который зависит от резерва защитных механизмов, прежде всего, адаптации организма к гипоксии и активности антиоксидантных веществ. Следует отметить, что в эксперименте ишемию/реперфузию, как правило, изучают на молодых, здоровых животных, что зачастую ведет к недооценке влияния образа жизни пациента и его сопутствующих заболеваний на тяжесть развития реперфузионного повреждения. Именно поэтому так велик разрыв между многообещающими фундаментальными исследованиями и неудачами в клинических испытаниях, которые списывают на парадоксы реперфузии.

**Парадоксы реперфузии.** Парадокс – ситуация (высказывание, утверждение, суждение или вывод), которая может существовать в реальности, но не имеет логического объяснения. Парадокс – это, казалось бы, абсурдная или невозможная концепция или теория, которую часто трудно понять или объяснить.

Известны три «парадокса» реперфузии, усугубляющие ишемическое повреждение: кислородный, кальциевый и водный. Причинно-следственная связь и функциональное значение каждого «парадокса» реперфузии позволяют выделить из трех известных только один как пусковой и наиболее ранний и тяжелый по последствиям – кислородный, запускающий все последующие [2].

В ишемической фазе, по мнению ряда авторитетных авторов, аноксическое повреждение начинается с уменьшения митохондриальной продукции энергии в виде аденоэозинтрифосфата (АТФ). Цитозольный уровень pH уменьшается из-за деградации АТФ и повышенной скорости гликолиза с последующим накоплением лактата и высвобождением  $H^+$  из поврежденных лизосом. Из-за энергетического дефицита происходят дисбаланс клеточных ионов, активация гидролаз и критическое увеличение проницаемости клеточных мембран с развитием отека. Клеточный гомеостаз ионов нарушается, что приводит к увеличению в цитозоле уровней  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ . Последний активирует протеазы, фосфолипазу A<sub>2</sub> и протеолиз цитоскелетных белков, способствующих процессу повреждения тканей. В свою очередь, отек митохондрий и повышенная проницаемость мембран приводят к выделению цитохрома-С ( $Fe^{3+}$ ), который активизирует каспазы, что вызывает развитие клеточного апоптоза. В то же время внутриклеточный ацидоз и отек усугубляют повреждение плазматической мембранны, индуцируя смерть клетки путем некроза [11–14].

Во время ишемического состояния, когда ткани продолжают использовать остатки АТФ в качестве источника энергии, накапливается метаболический побочный продукт гипоксантин, который под воздействием ксантидиндегидрогеназы должен метаболизироваться в мочевую кислоту, однако восстановление кровотока инициирует целый ряд событий, приводящих к дополнительному повреждению клеток активными формами кислорода (АФК). Старт активации свободно-радикального окисления (СРО) происходит

с помощью ксантинооксидазы, которая, используя поступающий кислород в качестве акцептора электронов, производит супероксид-анион ( $O_2^-$ ) [13].

Во время реоксигенации происходит увеличение выработки АФК в эпителиальных и эндотелиальных клетках, тромбоцитах и лейкоцитах [15–16].  $O_2^-$  синтезируется в реперфузированных тканях вследствие митохондриальных потерь электронов за счет неполного потребления кислорода и недостаточной функции оксидаз: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы [17–18]. Например, при воспалении производство АФК усиливает окислительный стресс в митохондриях через обратимое ингибирование дыхательной цепи и образование пероксинитрита ( $ONOO^-$ ), образующегося в реакции  $O_2^- + NO^-$  [13]. Последующая активация провоспалительных цитокинов еще больше увеличивает воспалительную реакцию и повреждение [19–22].

Доказано, что если первичные радикалы являются физиологическими и выполняют жизненно важные функции, такие как перенос электронов в дыхательной цепи (убихинон), защита от микроорганизмов (супероксид), регуляция кровяного давления ( $NO^-$ ), то гидроксильный радикал ( $OH^-$ ) оказывает только цитотокическое действие. Наиболее активно образование вторичных АФК происходит во время реперфузии в присутствии ионов железа [13]. Синтез  $OH^-$  происходит:

- в реакции Фентона –  $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH^-$ ;
- в реакции Осипова –  $Fe^{2+} + HClO \rightarrow Fe^{3+} + Cl^- + HO^-$ ;
- в реакции с гидроперекисью липидов –  $Fe^{2+} + LOOH \rightarrow Fe^{3+} + HO^- + LO$  [13].

Таким образом, суть кислородного «парадокса» заключается в активной продукции токсичных АФК в период реперфузии и реоксигенации, так как дыхательная цепь митохондрий, обеспечивающая потребление кислорода и синтез АТФ, не может адекватно утилизировать кислород за счет потери электронов. Реперфузионное повреждение является суммой ишемического и реперфузионного повреждения в виде митохондриальной дисфункции.

**Роль дыхательной цепи митохондрий в синтезе АФК.** Уникальная функция сукцинатдегидрогеназы заключается в том, что в условиях напряжения механизмов синтеза АТФ (гипоксия, различные стрессорные воздействия), когда другие окислительные процессы цикла Кребса угнетены, сукцинатдегидрогеназа активно пропускает поток протонов и электронов на дыхательную цепь, минуя NAD-зависимое звено (I участок дыхательной цепи митохондрий). «Это имеет огромный физиологический смысл в плане адаптации к гипоксии на уровне клетки» – писал Б. Кребс в 1953 году [23, с. 99].

Как видно из рисунка, в строме (внутреннем пространстве) митохондрии постоянно проходит функционирование цикла Кребса. Образующийся в цикле Кребса восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (NADH) подхватывается плавающим по мембране первым дыхательным комплексом (I) и окисляется до  $NAD^+$ . Электроны с NADH передаются на плавающий в мемbrane липидорастворимый переносчик электронов (кофермент Q – убихинон). В процессе реакции из стромы в межмембранные пространство перекачиваются четыре протона  $H^+$  [24].

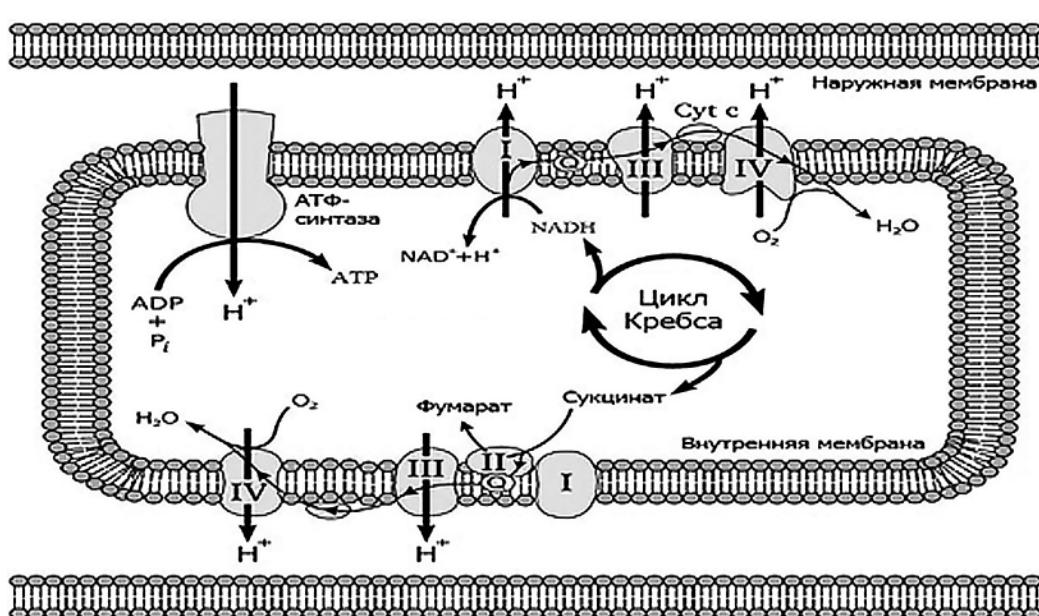


Рисунок. Дыхательная цепь переноса электронов в митохондрии [24]

Второй дыхательный комплекс (II), который имеет в своей структуре фермент сукцинатдегидрогеназу, окисляет образовавшийся в цикле Кребса сукцинат до фумарат и тоже переносит электроны на убихинон [24].

Третий комплекс (III) переносит электроны с убихинона на водорастворимый переносчик цитохром C (Cyt C), который плавает в межмембранным пространстве и при этом перекачивает из стромы в межмембранные пространство шесть протонов [24].

Четвертый комплекс (IV) переносит электроны с цитохромом-С на кислород. Кислород восстанавливается до воды и в процессе реакции из стромы в межмембранные пространство переносит еще четыре протона. В результате в строме оказывается мало протонов, а в межмембранные пространстве, наоборот, много, т. е. возникает протонный градиент, или мембранный потенциал ( $\Delta\psi$ ). Белковый комплекс АТФ-синтаза (часто его называют пятым дыхательным комплексом) использует

зует энергию этого градиента для синтеза АТФ. Потеря митохондриального мембранных потенциала имеет серьезные биоэнергетические последствия [24].

При ишемии, гипоксии митохондриальная внутренняя и наружная мембранны становятся проницаемыми за счет открытия пор переходной проницаемости [25]. Этот процесс включает набухание митохондрий, снижение мембранных потенциалов ( $\Delta\Psi$ ) и расщепление АТФ. Параллельно происходит избыточный синтез АФК, в первую очередь  $O_2^-$ , который образуется вследствие отставания потока электронов в дыхательной цепи митохондрий на I и III участках [25].

При нормоксии работа дыхательной цепи, как правило, зависит от окисления NAD-зависимых субстратов в комплексе I, т. е. связана с потреблением энергии. Но при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме молекулы янтарной кислоты на II участке. В этом случае водород поступает на значительно более близкий к кислороду участок дыхательной цепи. Это альтернативный путь транспорта электронов через комплекс II, и окисление сукцината, даже при относительно низких концентрациях кислорода (0,2–0,4 мм рт. ст.), происходит в матриксе митохондрий, что имеет место при гипоксии [23]. Это чисто экономический эффект – организм при гипоксии экономит энергию! Гипоксия связана с активацией сукцинатдегидрогеназы и окислением сукцината, повышением вклада последнего в процессы тканевого дыхания и производство энергии, который, по мнению ряда авторов, может составлять 70–80 % [26]. Активацию сукцинатоксидазного окисления в этих условиях следует рассматривать как эволюционно сформированный, срочный, защитный, регуляторный и компенсаторный механизм, который встречается во всех тканях при любой форме дефицита кислорода, что обеспечивает сохранение аэробного производства энергии во время ранних нарушений кислородного гомеостаза [26].

Механизм доминирования окисления янтарной кислоты как энергетического субстрата в дыхательной цепи является самым мощным по сравнению со всеми другими субстратами и путями их окисления [27]. Так, Б. Чансом в 1956 г. было установлено, что при экстремальных состояниях в организме возникают условия нейрохимической регуляции, которые позволяют янтарной кислоте «монополизировать» дыхательную цепь по отношению к другим NAD-зависимым субстратам окисления. При этом массированный выброс адренергических гормонов-медиаторов обеспечивает мощный «разгон» дыхательной цепи, но при значительно меньших потребностях в кислороде. Возникает своеобразная цепная реакция, при которой нейрональный и экстрапирамидный выбросы катехоламинов в органы и ткани стимулируют процесс образования янтарной кислоты, а она, в свою очередь, стимулирует процесс образования адреналина и норадреналина [27–28].

**«Нищета и блеск» сукцината при реперфузии.** Однако в период ишемии и прогрессивного уменьшения кислорода на II участке дыхательной цепи уменьшается активность сукцинатдегидрогеназы и в клетке накапливается субстрат (сукцинат). По данным R. Solberg [29], рост концентрации метаболитов в условиях гипоксии составил 850 %, 266 %, 8 000 % и 587 % для лактата, а-кетоглутарата, сукцината и фумарата соответственно. В период реперфузии, по данным E. T. Chouchani [30], концентрация сукцината возвращается к исходному уровню в течение нескольких минут.

Потенциальная значимость данного феномена связана, по мнению P. V. Sahni, J. Zhang [31], с сукцинат-опосредованным биоэнергетическим восстановлением после ишемии. С учетом постишемического ингибирования активности I комплекса митохондриальное окисление накопленного сукцината имеет решающее значение для восполнения АТФ при начале реперфузии. При сердечной ишемии/реперфузии добавление сукцината в кардиоплегический раствор значительно сокращало зону инфаркта миокарда [32]. Нейропротекция при кетоацидозе и фокальном инсульте была также связана с предварительным постишемическим накоплением сукцината [33]. В неонатальном периоде черепно-мозговой травмы накопление сукцината приводило к улучшению неоангиогенеза и нейронайльному восстановлению [34–35]. Эти данные подтверждают существование механизмов выживания, индуцированных накоплением и преимущественным окислением сукцината в условиях глубокой гипоксии.

J. Zhang и др. [31] показывают, что во время ишемии сукцинат генерируется канонической активностью цикла Кребса, а не митохондриальным комплексом II, что улучшает ишемическую энергетику. При реперфузии большая часть сукцината смывается в цитозоль клетки. Увеличение канонической активности цикла Кребса с а-кетоглутаратом увеличивает ишемическое накопление сукцината и стимулирует фосфорилирование субстратного уровня сукцинил-КоА-сингтетазы для улучшения ишемической энергетики в период после гипоксии. J. Zhang и др. [36] в своем исследовании показывают, что 2/3 ишемического накопления сукцината происходит внеклеточно, а оставшаяся треть метаболизируется во время ранней реперфузии, что и является защитным эффектом [36].

Исследованиями B. J. Hawkins и соавт. [25] установлено, что управляемый поток электронов II комплекса является основным средством, с помощью которого митохондриальная мембрана поляризуется в условиях гипоксии. Дефицит субстрата сукцината в комплексе II приводит к реверсивным мембранным потерям потенциала, которые возможно быстро восстановить путем введения сукцината [25].

**Слабое звено реперфузии как мишень для терапевтической стратегии.** В условиях ишемии страдает весь клеточный массив тканей, подвергшийся гипоксии, и эндотелиальные клетки не являются исключением, тем более что в просветах артериол концентрируется большое количество свободного гемоглобина [37], который метаболизируется до гема и свободного железа ( $Fe^{2+}$ ), обеспечивающих активацию СРО в присутствии  $H_2O_2$  в реакции Фентона, а ионы железа ( $Fe^{3+}$ ) восстанавливаются супероксид анион радикалом до ионов железа ( $Fe^{2+}$ ) в реакции Хабера – Вейса. Синтезированные в этих реакциях  $OH^-$  и  $Fe^{2+}$  являются наиболее агрессивными в отношении всех клеточных структур (особенно клеточных мембран), что приводит к повреждению, отеку эндотелиоцита и развитию эндотелиальной дисфункции [38–39]. Как известно, в основе повреждения эндотелия сосудов при реперфузии лежит гипоксическое/реперфузионное повреждение гликокаликса [40]. Гликокаликс может быть поврежден в результате воздействия многих факторов: аномально-го стресса, активации СРО и синтеза АФК, гипернатриемии, гипергликемии. В результате повышенной проницаемости сосудов происходит утечка липопротеидов в субэндотелиальное пространство с развитием отека.

Повреждение глиокаликса сегодня рассматривается как начальный шаг в патофизиологии сосудистых повреждений [40–41]. Более того, сочетание присутствия свободного гемоглобина и гипероксии увеличивает не только их собственную токсичность по отношению к эндотелию, но и степень сосудистой проницаемости на фоне имеющейся эндотелиальной дисфункции [42].

**Какая же тактика может противостоять реперфузии?** По мнению ряда авторов, основные средства профилактики ишемии и реперфузии должны быть направлены на устранение ущерба на протяжении каждого из двух этапов [39–40].

Во-первых, при ишемии средства должны быть направлены на предотвращение энергетического коллапса из-за дефицита кислорода и активации путей защитной «клеточной сигнализации», которые возникают, когда ткани включают «автоматический ответ» для преодоления дефицита кислорода [26]. Учитывая, что эффект обратимой инактивации электронно-транспортной функции I и II комплексов дыхательной цепи при гипоксии – это первый этап в развитии гипоксии-индукционной митохондриальной дисфункции, а ключевым моментом в развитии гипоксии является нарушение субстратного звена в дыхательной цепи митохондрий, использование сукцинатов в этот период вполне обоснованно [42–44].

Во-вторых, в период реперфузии фармакокоррекция должна быть направлена на предотвращение

окислительных процессов, так как в это время основная угроза повреждения эндотелия обусловлена присутствием ионов железа и высоких концентраций кислорода, потенцирующих синтез токсичных гидроксильных радикалов [38, 40]. В связи с этим в постишемическом периоде заболевания целесообразно применение хелаторов железа.

И в-третьих, необходима адекватная защита глиокаликса, способная уменьшить как тяжесть эндотелиальной дисфункции, так и степень развития отека эндотелиоцита. На сегодняшний день это является приоритетной задачей медицины критических состояний, именно поэтому поиск средств фармакологической защиты эндотелия продолжается.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные в обзоре данные позволяют определить потенциальные фармакологические цели для купирования синдрома реперфузии и уменьшения тяжести реперфузионных повреждений при критических состояниях. Это может быть достигнуто путем ингибиции ряда патогенетических факторов, влияющих на эндотелий, с помощью комплексного использования метаболитов цикла Кребса, хелаторов железа и средств, уменьшающих отек эндотелия.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Kalogeris T, Baines Ch. P., Krenz M., Korthuis R. J. Ischemia/Reperfusion // Compr Physiol. 2016. No. 7 (1). P. 113–170.
- Halladin N. L. Oxidative and Inflammatory Biomarkers of Ischemia and Reperfusion Injuries // Dan Med J. 2015. No. 62 (4). P. B5054.
- Grangera D. N., Kvietys P. R. Reperfusion Injury and Reactive Oxygen Species: The Evolution of a Concept // Redox Biol. 2015. No. 6. P. 524–551.
- Billah M., Ridiandries A., Allahwala U., Mudaliar H., Dona A., Hunyor S., Khachigian L. M. Bhindi R. Circulating Mediators of Remote Ischemic Preconditioning: Search for the Missing Link Between Non-Lethal Ischemia and Cardioprotection // Oncotarget. 2019. No. 10 (2). P. 216–244.
- Lee J. C., Park J. H., Kim I. H., Cho G. S., Ahn J. H., Tae H. J., Choi S. Y., Cho J. H., Kim D. W., Kwon Y. G. et al. Neuroprotection of Ischemic Preconditioning is Mediated by Thioredoxin 2 in the Hippocampal CA1 Region Following a Subsequent Transient Cerebral Ischemia // Brain Pathol. 2017. No. 27 (3). P. 276–291.
- Adibhatla R. M., Hatcher J. F. Lipid Oxidation and Peroxidation in CNS Health and Disease: from Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities // Antioxid Redox Signal. 2010. No. 12 (1). P. 125–169.
- Shaha V. K., Shalia K. K. Reperfusing the Myocardium – a Damocles Sword // Indian Heart J. 2018. No. 70 (3). P. 433–438.
- Bagetti-Filho H. J., Sampaio F. J., Marques R. G., Pereira-Sampaio M. A. Different from Renal Artery only Clamping, Artery and Vein Clamping Causes a Significant Reduction in Number of Rat Glomeruli during Warm Ischemia // J Endourol. 2012. No. 26 (10). P. 1335–1339.
- Victoni T., Coelho F. R., Soares A. L., de Freitas A., Secher T., Guabiraba R., Erard F., de Oliveira-Filho R. M., Vargaftig B. B., Lauvaux G. et al. Local and Remote Tissue Injury upon Intestinal Ischemia and Reperfusion Depends on the TLR/MyD88 Signaling Pathway // Med Microbiol Immunol. 2010. No. 199 (1). P. 35–42.
- Yoshiya K., Lapchak P. H., Thai T. H., Kannan L., Rani P., Dalle Lucca J. J., Tsokos G. C. Depletion of Gut Commensal Bacteria Attenuates Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011. No. 301 (6). P. G1020–G1030.
- Braunersreuther V., Jaquet V. Reactive Oxygen Species in Myocardial Reperfusion Injury: From Physiopathology to Therapeutic Approaches // Curr Pharm Biotechnol. 2012. No. 13. P. 97–114.

## REFERENCES

- Kalogeris T, Baines Ch. P., Krenz M., Korthuis R. J. Ischemia/Reperfusion // Compr Physiol. 2016. No. 7 (1). P. 113–170.
- Halladin N. L. Oxidative and Inflammatory Biomarkers of Ischemia and Reperfusion Injuries // Dan Med J. 2015. No. 62 (4). P. B5054.
- Grangera D. N., Kvietys P. R. Reperfusion Injury and Reactive Oxygen Species: The Evolution of a Concept // Redox Biol. 2015. No. 6. P. 524–551.
- Billah M., Ridiandries A., Allahwala U., Mudaliar H., Dona A., Hunyor S., Khachigian L. M. Bhindi R. Circulating Mediators of Remote Ischemic Preconditioning: Search for the Missing Link Between Non-Lethal Ischemia and Cardioprotection // Oncotarget. 2019. No. 10 (2). P. 216–244.
- Lee J. C., Park J. H., Kim I. H., Cho G. S., Ahn J. H., Tae H. J., Choi S. Y., Cho J. H., Kim D. W., Kwon Y. G. et al. Neuroprotection of Ischemic Preconditioning is Mediated by Thioredoxin 2 in the Hippocampal CA1 Region Following a Subsequent Transient Cerebral Ischemia // Brain Pathol. 2017. No. 27 (3). P. 276–291.
- Adibhatla R. M., Hatcher J. F. Lipid Oxidation and Peroxidation in CNS Health and Disease: from Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities // Antioxid Redox Signal. 2010. No. 12 (1). P. 125–169.
- Shaha V. K., Shalia K. K. Reperfusing the Myocardium – a Damocles Sword // Indian Heart J. 2018. No. 70 (3). P. 433–438.
- Bagetti-Filho H. J., Sampaio F. J., Marques R. G., Pereira-Sampaio M. A. Different from Renal Artery only Clamping, Artery and Vein Clamping Causes a Significant Reduction in Number of Rat Glomeruli during Warm Ischemia // J Endourol. 2012. No. 26 (10). P. 1335–1339.
- Victoni T., Coelho F. R., Soares A. L., de Freitas A., Secher T., Guabiraba R., Erard F., de Oliveira-Filho R. M., Vargaftig B. B., Lauvaux G. et al. Local and Remote Tissue Injury upon Intestinal Ischemia and Reperfusion Depends on the TLR/MyD88 Signaling Pathway // Med Microbiol Immunol. 2010. No. 199 (1). P. 35–42.
- Yoshiya K., Lapchak P. H., Thai T. H., Kannan L., Rani P., Dalle Lucca J. J., Tsokos G. C. Depletion of Gut Commensal Bacteria Attenuates Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011. No. 301 (6). P. G1020–G1030.
- Braunersreuther V., Jaquet V. Reactive Oxygen Species in Myocardial Reperfusion Injury: From Physiopathology to Therapeutic Approaches // Curr Pharm Biotechnol. 2012. No. 13. P. 97–114.

12. Chouchani E. T., Pell V. R., James A. M., Work L. M., Saeb-Parsy K., Frezza C., Krieg T., Murphy M. P. A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury // *Cell Metab.* 2016. No. 23. P. 254–263.
13. Conrad M., Angeli J. P., Vandenebeele P., Stockwell B. R. Regulated Necrosis: Disease Relevance and Therapeutic Opportunities // *Nat Rev Drug Discov.* 2016. No. 15. P. 348–366.
14. Feng M., Wang H., Wang Q., Guan W. Matrix Metalloprotease 9 Promotes Liver Recovery from Ischemia and Reperfusion Injury // *J Surg Res.* 2013. No. 180. P. 156–161.
15. Zorov D. B., Juhaszova M., Sollott S. T. Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release // *Physiol Rev.* 2014. No. 94 (3). P. 909–950.
16. Aon M. A., Stanley B. A., Sivakumaran V., Kembro J. M., O'Rourke B., Paolocci N., Cortassa SGlutathione/thioredoxin Systems Modulate Mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Emission: an Experimental-Computational Study // *J Gen Physiol.* 2012. No. 139 (6). P. 479–491.
17. Jaeschke H., Woolbright B. L. Current Strategies to minimize Hepatic Ischemia –Reperfusion Injury by Targeting Reactive Oxygen Species // *Transplant Rev (Orlando)*. 2012. No. 26 (2). P. 103–114.
18. Brand M. D. The Sites and Topology of Mitochondrial Superoxide Production // *Exp Gerontol.* 2010. No. 45 (7–8). P. 466–472.
19. Hernansanz-Agustín P., Ramos E., Navarro E., Parada E., Sánchez-López N., Peláez-Aguado L., Cabrera-García J. D., Tello D. et al. Mitochondrial Complex I Deactivation is Related to Superoxideproduction in Acute Hypoxia // *Redox Biol.* 2017. No. 12. P. 1040–1051.
20. Kurutas E. B. The Importance of Antioxidants which Play the Role in Cellular Response Against Oxidative/Nitrosative Stress: Current State // *Nutr J.* 2016. No. 15. P. 71.
21. Imam M. U., Zhang Sh., Ma J., Wang H., Wang F. Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress // *Nutrients.* 2017. No. 9 (7). P. 671.
22. Sies H. Oxidative Stress: a Concept in Redox Biology and Medicine // *Redox Biol.* 2015. No. 4. P. 180–183.
23. Krebs H. A. Some Aspects of the Energy Transformation in Living Matter // *Br Med Bull.* 1953. No. 9 (2). P. 97–104.
24. Granger D. N., Kviety P. R. Reperfusion Injury and Reactive Oxygen Species: The Evolution of a Concept // *Redox Biol.* 2015. No. 6. P. 524–551.
25. Hawkins B. J., Levin M. D., Doonan P. J., Petrenko N. B., Davis C. W., Patel V. V., Madesh M. Mitochondrial Complex II Prevents Hypoxic but not Calcium- and Proapoptotic Bcl-2 Protein-Induced Mitochondrial Membrane Potential Loss // *J Biol Chem.* 2010. No. 285 (34). P. 26494–26505.
26. Лукьянова Л. Д. Актуальные вопросы адаптации к гипоксии. Механизмы сигнала и их роль в системе регулирования // Патолог. физиология и эксперимент. терапия. 2011. № 1. С. 3–19. (In Russian).
27. Chance B., Williams G. R. A Method for the Localization of Sites for Oxidative Phosphorylation // *Nature.* 1955. No. 176 (4475). P. 250–254.
28. Chance B., Williams G. R. Respiratory Enzymes in Oxidative Phosphorylation. VI. The Effects of Adenosine Diphosphate on Azide-Treated Mitochondria // *J Biol Chem.* 1956. No. 221 (1). P. 477–489.
29. Solberg R., Enot D., Deigner H. P., KoalT., Scholl-Bürgi S., Saugstad O. D., Keller M. Metabolomic Analyses of Plasma Reveals New Insights into Asphyxia and Resuscitation in Pigs // *PLoS One.* 2010. No. 5 (3).
30. Chouchani E. T., Pell V. R., Gaude E. et al. Ischaemic Accumulation of Succinate Controls Reperfusion Injury through Mitochondrial ROS // *Nature.* 2014. No. 515 (7527). P. 431–435.
31. Sahni P. V., Zhang J., Sosunov S., Galkin A., Niatsetskaya Z., Starkov A. et al. Krebs Cycle Metabolites and Preferential Succinate Oxidation Following Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Mice // *Pediatr Res.* 2018. No. 83 (2). P. 491–497.
32. Sakamoto M., Takeshige K., Yasui H. et al. Cardio Protective Effect of Succinate against Ischemia/Reperfusion Injury // *Surg Today.* 1998. No. 28 (5). P. 522–528.
33. Puchowicz M. A., Zechel J. L., Valerio J. et al. Neuroprotection in Diet-Induced Ketotic Rat Brain after Focal Ischemia // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008. No. 28 (12). P. 1907–1916.
34. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F. et al. G-Protein-Coupled Receptor 91 and Succinate are Key Contributors in Neonatal Postcerebral Hypoxia Ischemia Recovery // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014. No. 34 (2). P. 285–293.
35. Pell V. R., Chouchani E. T., Frezza C. et al. Succinate metabolism: a new Therapeutic Target for Myocardial Reperfusion Injury // *Cardiovasc Res.* 2016. No. 111 (2). P. 134–141.
12. Chouchani E. T., Pell V. R., James A. M., Work L. M., Saeb-Parsy K., Frezza C., Krieg T., Murphy M. P. A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury // *Cell Metab.* 2016. No. 23. P. 254–263.
13. Conrad M., Angeli J. P., Vandenebeele P., Stockwell B. R. Regulated Necrosis: Disease Relevance and Therapeutic Opportunities // *Nat Rev Drug Discov.* 2016. No. 15. P. 348–366.
14. Feng M., Wang H., Wang Q., Guan W. Matrix Metalloprotease 9 Promotes Liver Recovery from Ischemia and Reperfusion Injury // *J Surg Res.* 2013. No. 180. P. 156–161.
15. Zorov D. B., Juhaszova M., Sollott S. T. Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release // *Physiol Rev.* 2014. No. 94 (3). P. 909–950.
16. Aon M. A., Stanley B. A., Sivakumaran V., Kembro J. M., O'Rourke B., Paolocci N., Cortassa SGlutathione/thioredoxin Systems Modulate Mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Emission: an Experimental-Computational Study // *J Gen Physiol.* 2012. No. 139 (6). P. 479–491.
17. Jaeschke H., Woolbright B. L. Current Strategies to minimize Hepatic Ischemia –Reperfusion Injury by Targeting Reactive Oxygen Species // *Transplant Rev (Orlando)*. 2012. No. 26 (2). P. 103–114.
18. Brand M. D. The Sites and Topology of Mitochondrial Superoxide Production // *Exp Gerontol.* 2010. No. 45 (7–8). P. 466–472.
19. Hernansanz-Agustín P., Ramos E., Navarro E., Parada E., Sánchez-López N., Peláez-Aguado L., Cabrera-García J. D., Tello D. et al. Mitochondrial Complex I Deactivation is Related to Superoxideproduction in Acute Hypoxia // *Redox Biol.* 2017. No. 12. P. 1040–1051.
20. Kurutas E. B. The Importance of Antioxidants which Play the Role in Cellular Response Against Oxidative/Nitrosative Stress: Current State // *Nutr J.* 2016. No. 15. P. 71.
21. Imam M. U., Zhang Sh., Ma J., Wang H., Wang F. Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress // *Nutrients.* 2017. No. 9 (7). P. 671.
22. Sies H. Oxidative Stress: a Concept in Redox Biology and Medicine // *Redox Biol.* 2015. No. 4. P. 180–183.
23. Krebs H. A. Some Aspects of the Energy Transformation in Living Matter // *Br Med Bull.* 1953. No. 9 (2). P. 97–104.
24. Granger D. N., Kviety P. R. Reperfusion Injury and Reactive Oxygen Species: The Evolution of a Concept// *Redox Biol.* 2015. No. 6. P. 524–551.
25. Hawkins B. J., Levin M. D., Doonan P. J., Petrenko N. B., Davis C. W., Patel V. V., Madesh M. Mitochondrial Complex II Prevents Hypoxic but not Calcium- and Proapoptotic Bcl-2 Protein-Induced Mitochondrial Membrane Potential Loss // *J Biol Chem.* 2010. No. 285 (34). P. 26494–26505.
26. Lukyanova L. D. Aktualnyie voprosyi adaptatsii k gipoksi. Mehanizmy signala i ih rol v sisteme regulirovaniya // Patolog. fiziologiya i eksperiment. terapiya. 2011. No. 1. P. 3–19. (In Russian).
27. Chance B., Williams G. R. A Method for the Localization of Sites for Oxidative Phosphorylation // *Nature.* 1955. No. 176 (4475). P. 250–254.
28. Chance B., Williams G. R. Respiratory Enzymes in Oxidative Phosphorylation. VI. The Effects of Adenosine Diphosphate on Azide-Treated Mitochondria // *J Biol Chem.* 1956. No. 221 (1). P. 477–489.
29. Solberg R., Enot D., Deigner H. P., KoalT., Scholl-Bürgi S., Saugstad O. D., Keller M. Metabolomic Analyses of Plasma Reveals New Insights into Asphyxia and Resuscitation in Pigs // *PLoS One.* 2010. No. 5 (3).
30. Chouchani E. T., Pell V. R., Gaude E. et al. Ischaemic Accumulation of Succinate Controls Reperfusion Injury through Mitochondrial ROS // *Nature.* 2014. No. 515 (7527). P. 431–435.
31. Sahni P. V., Zhang J., Sosunov S., Galkin A., Niatsetskaya Z., Starkov A. et al. Krebs Cycle Metabolites and Preferential Succinate Oxidation Following Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Mice // *Pediatr Res.* 2018. No. 83 (2). P. 491–497.
32. Sakamoto M., Takeshige K., Yasui H. et al. Cardio Protective Effect of Succinate against Ischemia/Reperfusion Injury // *Surg Today.* 1998. No. 28 (5). P. 522–528.
33. Puchowicz M. A., Zechel J. L., Valerio J. et al. Neuroprotection in Diet-Induced Ketotic Rat Brain after Focal Ischemia // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008. No. 28 (12). P. 1907–1916.
34. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F. et al. G-Protein-Coupled Receptor 91 and Succinate are Key Contributors in Neonatal Postcerebral Hypoxia Ischemia Recovery // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014. No. 34 (2). P. 285–293.
35. Pell V. R., Chouchani E. T., Frezza C. et al. Succinate metabolism: a new Therapeutic Target for Myocardial Reperfusion Injury // *Cardiovasc Res.* 2016. No. 111 (2). P. 134–141.

36. Zhang J., Wang Y. T., Miller J. H., Day M. M., Munger J. C., Brookes P. S. Accumulation of Succinate in Cardiac Ischemia Primarily Occurs via Canonical Krebs Cycle Activity // Cell Rep. 2018. No. 23 (9). P. 2617–2628.
37. Belcher J. D., Chen C., Nguyen J., Milbauer L., Abdulla F., Alayash A. I. et al. Heme Triggers TLR4 Signaling Leading to Endothelial Cell Activation and Vasoconstriction in Murine Sickle Cell Disease // Blood. 2014. No. 123. P. 377–390.
38. Belcher J. D., Beckman J. D., Balla G., Balla J., Vercellotti G. Heme Degradation and Vascular Injury // Antioxid Redox Signal. 2010. No. 12 (2). P. 233–248.
39. Frati-Munari A. C. Medical Significance of Endothelial Glycocalyx // Arch Cardiol Mex. 2013. No. 83 (4). P. 303–312.
40. Shaver C. M., Wickersham N., McNeil J. B., Nagata H., Miller A., Landstreet S. R. et al. Cell-free Hemoglobin Promotes Primary Graft Dysfunction through Oxidative Lung Endothelial Injury // JCI Insight. 2018. No. 3 (2).
41. Panisello-Roselló A., Verde E., Lopez A., Flores M. et al. Cytoprotective Mechanisms in Fatty Liver Preservation against Cold Ischemia Injury: A Comparison between IGL-1 and HTK // Int J Mol Sci. 2018. No. 19. P. 348.
42. Ambrosi N., Guerrieri D., Caro F., Sanchez F., Haeublein G., Casadei D. et al. Alpha Lipoic Acid: A Therapeutic Strategy that Tend to Limit the Action of Free Radicals in Transplantation // Int J Mol Sci. 2018. No. 19. P. 102.
43. Ehinger J. F., Piel S., Ford R., Karlsson M. Cell-Permeable Succinate Prodrugs Bypass Mitochondrial Complex I Deficiency // Nat Commun. 2016. No. 7.
44. Яроцкая Н. Н., Гостищев В. К., Косинец В. А., Самсонова И. В. Ультраструктурные и морфофункциональные изменения митохондриального аппарата гепатоцитов при экспериментальном распространенном перитоните // Новости хирургии. 2018. № 26 (1). С. 5–15.
36. Zhang J., Wang Y. T., Miller J. H., Day M. M., Munger J. C., Brookes P. S. Accumulation of Succinate in Cardiac Ischemia Primarily Occurs via Canonical Krebs Cycle Activity // Cell Rep. 2018. No. 23 (9). P. 2617–2628.
37. Belcher J. D., Chen C., Nguyen J., Milbauer L., Abdulla F., Alayash A. I. et al. Heme Triggers TLR4 Signaling Leading to Endothelial Cell Activation and Vasoconstriction in Murine Sickle Cell Disease // Blood. 2014. No. 123. P. 377–390.
38. Belcher J. D., Beckman J. D., Balla G., Balla J., Vercellotti G. Heme Degradation and Vascular Injury // Antioxid Redox Signal. 2010. No. 12 (2). P. 233–248.
39. Frati-Munari A. C. Medical Significance of Endothelial Glycocalyx // Arch Cardiol Mex. 2013. No. 83 (4). P. 303–312.
40. Shaver C. M., Wickersham N., McNeil J. B., Nagata H., Miller A., Landstreet S. R. et al. Cell-free Hemoglobin Promotes Primary Graft Dysfunction through Oxidative Lung Endothelial Injury // JCI Insight. 2018. No. 3 (2).
41. Panisello-Roselló A., Verde E., Lopez A., Flores M. et al. Cytoprotective Mechanisms in Fatty Liver Preservation against Cold Ischemia Injury: A Comparison between IGL-1 and HTK // Int J Mol Sci. 2018. No. 19. P. 348.
42. Ambrosi N., Guerrieri D., Caro F., Sanchez F., Haeublein G., Casadei D. et al. Alpha Lipoic Acid: A Therapeutic Strategy that Tend to Limit the Action of Free Radicals in Transplantation // Int J Mol Sci. 2018. No. 19. P. 102.
43. Ehinger J. F., Piel S., Ford R., Karlsson M. Cell-Permeable Succinate Prodrugs Bypass Mitochondrial Complex I Deficiency // Nat Commun. 2016. No. 7.
44. Yarotskaya N. N., Gostishev V. K., Kosinets V. A., Samsonova I. V. Ultrastrukturnye i morfofunktionalnyie izmeneniya mitohondrialnogo apparata hepatositov pri eksperimentalnom rasprostranennom peritonite // Novosti hirurgii. 2018. No. 26 (1). P. 5–15. (In Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Колядко Андрей Васильевич** – врач – анестезиолог-реаниматолог, Нижневартовская окружная клиническая больница, Нижневартовск, Россия.

**Ланг Евгений Андреевич** – врач – анестезиолог-реаниматолог, Омская городская клиническая больница № 1 им. А. Н. Кабанова, Омск, Россия.

**Говорова Наталья Валерьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

**Бойко Татьяна Владимировна** – доктор ветеринарных наук, профессор, заведующая кафедрой диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства факультета ветеринарной медицины, Омский государственный аграрный университет им. П. А. Столыпина, Омск, Россия.

**Орлов Юрий Петрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия.

E-mail: orlov-up@mail.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Andrey V. Kolyadko** – Anaesthesiologist-reanimatologist, Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital, Nizhnevartovsk, Russia.

**Yevgeny A. Lang** – Anaesthesiologist-reanimatologist, Omsk City Clinical Hospital No. 1 n. a. A. N. Kabanov, Omsk, Russia.

**Natalya V. Govorova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Anesthesiology and Reanimation Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

**Tatiyana V. Boyko** – Doctor of Sciences (Veterinary), Professor, Head, Department of Diagnostics, Internal Non-Infectious Diseases, Pharmacology, Surgery and Obstetrics, Faculty of Veterinary Medicine, Omsk State Agrarian University named after P. A. Stolypin, Omsk, Russia.

**Yuri P. Orlov** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Anesthesiology and Emergency Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: orlov-up@mail.ru

# ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН: ВКЛАД СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ

А. Э. Каспарова<sup>1,2</sup>, Л. В. Коваленко<sup>1</sup>, Т. Н. Соколова<sup>3</sup>,  
С. В. Лескова<sup>4</sup>, В. С. Шелудько<sup>1</sup>, Л. В. Зварич<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>2</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>3</sup> Сургутская городская клиническая поликлиника № 2, Сургут, Россия

<sup>4</sup> Сургутская городская клиническая поликлиника № 1, Сургут, Россия

<sup>5</sup> Центр профилактики и борьбы со СПИД (филиал в городе Сургуте), Сургут, Россия

**Цель** – изучить вклад системного воспаления в развитие преждевременных родов у беременных с ВИЧ, проживающих на территории Югры. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ течения гестации и ее исходов у 106 ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных беременных, наблюдавшихся за период 2016–2018 гг. в женских консультациях г. Сургута. Контрольную группу I составили 20 историй болезни беременных женщин без ВИЧ. В основную группу II включены истории болезни 81 ВИЧ-позитивной беременной пациентки, в том числе 65 женщин – с родами после 37 недель гестации (подгруппа IIА), и 16 женщин – с родами до 37 недель беременности (подгруппа IIБ). В процессе анализа исключены истории болезни 5 женщин с самопроизвольным прерыванием беременности и замершей беременностью до 22 недель. Сравнению подвергались клинико-анамнестические данные, анализ течения беременности и ее исходов, лабораторные показатели крови, в том числе Т-клеточного звена иммунитета, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, лейкоцитарные индексы интоксикации, вирусной нагрузки. Результаты обрабатывались с использованием программной системы Statistica 10.0. Критический уровень статистической значимости принимался при  $p < 0,05$ . **Результаты.** В группе II у женщин с преждевременными родами и ВИЧ на фоне длительной виремии отмечено цитопатическое действие вируса на CD4+ лимфоциты, изменение формулы крови в сторону агранулоцитов – лимфоцитов. Длительная иммунная активация с нарастающей потерей Т-клеточного звена иммунитета могла способствовать формированию дополнительного инфицирования бактериальной инфекцией плаценты и ее структур, активизации системного воспалительного ответа, выбросу медиаторов воспаления и простагландинов и запуску преждевременных родов.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, виремия, лейкоцитарные индексы интоксикации, иммунитет.

**Шифр специальности:** 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.01 Акушерство и гинекология.

**Автор для переписки:** Каспарова Анжелика Эдуардовна, e-mail: anzkasparova@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия ВИЧ, учитывая ее масштабы, увеличение в структуре заболевших доли женщин детородного возраста, половой путь передачи и отсутствие специфической защиты от данной вирусной инфекции, остается медицинской и социальной проблемой во всем мире. Согласно официальной статистике Росстата и показателям Минздрава РФ, в 2018 г. в нашей стране зарегистрированы 712,5 тыс. человек с ВИЧ с приростом заболеваемости за 10 лет на 214 %; 485,4 больных на 100 тыс. человек с приростом показателя на 208,1 %; 58,6 тыс. человек с первые выявленным диагнозом, прирост за 10 лет на 165 % [1]. За время эпидемии к концу 2018 г. в России родилось 189 504 детей от ВИЧ-инфицированных женщин, при этом показатель вертикальной передачи ВИЧ составил 5,6 % [1].

Численность населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры ежегодно увеличивается и на 01.01.2019 насчитывает 1 664 089 человек. Доля женщин в структуре населения составляет 51,3 %, более половины из них – женщины fertильного возраста. При этом пораженность ВИЧ-инфекцией в г. Сургуте на начало 2019 г. имеет один из самых высоких показателей в автономном округе – 1 321,7 на 100 тыс. населения, с приростом заболеваемости ВИЧ по сравнению с 2017 г. на 10 % [2].

Несмотря на то, что эпидемиологический процесс, обусловленный ВИЧ, претерпел ряд изменений, связанных с внедрением новых эффективных схем антиретровирусной терапии, которые при условии комплаентности к лечению позволяют снизить вирусную и микробную транслокацию у пациенток с ВИЧ до

неопределенной, на сегодняшний день остается ряд нерешенных вопросов [3–4].

Одним из них является наличие сопутствующих коинфекций у женщин с ВИЧ и их влияние на течение заболевания и органы иммунной защиты [5–6]. По мнению A. Boulougoura и др. [7], ВИЧ в большей степени, чем другое инфекционное заболевание, имеет право называться «болезнью коинфекции» и связан с хроническими вирусными гепатитами, прежде всего, гепатитом В и С, сифилитической инфекцией, туберкулезом, наркоманией и другими заболеваниями.

На фоне длительного течения эпидемиологического периода ВИЧ отмечено увеличение доли женщин репродуктивного возраста с поздними стадиями заболевания [8], а также числа пациенток с сопутствующими СПИД-неассоциированными болезнями [9]. В исследовании Н. А. Белякова [10] у 59 % женщин с ВИЧ были диагностированы коморбидные инфекционные и неинфекционные заболевания. При этом наличие коморбидной патологии способствует усилиению активации иммунитета [7], истощению органов иммунной защиты и риску прогресса заболевания и смертности [11–12].

Современная схема лечения ВИЧ – тритерапия – позволяет добиться подавления репликации вируса, восстановить параметры органов иммунобиологии-

ской защиты – Т-специфического иммунитета, снизить риск развития вторичных инфекций и сопутствующих СПИД-неассоциированных болезней. У женщин репродуктивного возраста применение тритерапии активно используется с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ [13–14]. Однако существуют причины низкой приверженности к лечению, связанные с социальным статусом пациента, а также медицинскими факторами (развитие побочных реакций и осложнений лечения) [15]. Эти причины не позволяют добиться полной элиминации вируса у пациенток с ВИЧ-инфекцией, способствуют развитию вирусрезистентности, присоединению патологической микробной транслокации и усилинию проявлений системной воспалительной реакции у беременной и, как следствие, развитию плацентарных нарушений и других патологических состояний во время беременности [14]. Среди осложнений беременности у ВИЧ-инфицированных женщин достаточно часто встречаются преэклампсия (ПЭ), плацентарная недостаточность и преждевременные роды (ПР) [14, 16]. По данным отечественных исследователей из Санкт-Петербурга, наиболее частыми осложнениями беременности являются: железодефицитная анемия (40,2 %), хроническая плацентарная недостаточность (35,5 %), ПР (23,5 %) [17]. По мнению авторов,

## PREMATURE LABOR IN HIV INFECTED WOMEN: CONTRIBUTION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE TO FORMATION OF PATHOLOGY IN PREGNANCY

**A. E. Kasparova<sup>1,2</sup>, L. V. Kovalenko<sup>1</sup>, T. N. Sokolova<sup>3</sup>,**

**S. B. Leskova<sup>4</sup>, V. S. Sheludko<sup>1</sup>, L. V. Zvarich<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>2</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>3</sup> Surgut City Clinic No. 2, Surgut, Russia

<sup>4</sup> Surgut City Clinic No. 1, Surgut, Russia

<sup>5</sup> Center for the Prevention and Control of AIDS, Surgut Branch, Surgut, Russia

**The study aims** to study the contribution of the systemic inflammatory response to the development of premature labor in pregnant women with HIV living in the territory of Ugra. **Material and methods.** A retrospective analysis of the course of gestation and its outcomes in 106 HIV-negative and positive pregnant women is made. These patients contacted Women's Health Organizations in the city of Surgut in 2016–2018. Control group I consisted of 20 case histories of pregnant women without HIV. The main group II included medical histories of 81 HIV-positive pregnant patients, including 65 women with childbirth after 37 weeks of gestation (subgroup IIA), and 16 women with childbirth before 37 weeks of gestation (subgroup IIB). During the analysis, five cases with inevitable miscarriage and missed abortion up to 22 weeks are identified and excluded. The control group (group I) consisted of 20 cases of pregnant women without HIV. Clinical and anamnestic data, analysis of the course of pregnancy and its outcomes, laboratory blood parameters, including the T cells, leukocytes, white blood cell differential, leukocytes intoxication index, and viral load are compared. The results are processed using the Statistica-10 software system. The critical level of statistical significance is taken at  $p < 0.05$ . **Results.** In the group II in women with premature labor and HIV affected by prolonged viremia, a cytopathic effect of the virus on CD4+ cells and a change in the white blood cells towards agranulocytes (lymphocytes) were noted. Long-term immune activation with an increasing loss of the T cells could contribute to the formation of additional bacterial infection of the placenta and its structures, activation of the systemic inflammatory response, release of inflammatory mediators, and prostaglandins, and triggering of premature labor.

**Keywords:** HIV infection, viremia, leukocytes intoxication index, immunity.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

**Corresponding Author:** Anzhelika E. Kasparova, e-mail: anzkasparova@yandex.ru

хроническая плацентарная недостаточность чаще наблюдается у женщин с сопутствующей инфекционной и экстрагенитальной патологией, а также ПЭ.

Известно, что на фоне беременности изменяются гомеостаз (в том числе функция органов иммунобиологической защиты), цитокиновый профиль интерлейкинов и другие параметры. Очень важную роль в осуществлении нормального гомеостаза играет функция плаценты. На фоне хронической плацентарной недостаточности развиваются системные нарушения у женщины: синдром системного воспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция, активация перекисного окисления липидов, гемодинамические и микроциркуляторные нарушения и др. [18].

Согласно руководству для врачей [19], ведущими механизмами развития плацентарной недостаточности на фоне ВИЧ-инфекции выступают плацентарно-мембранные повреждение синцитио-капиллярной мембраны и гибель эндотелиоцитов, что сопровождается нарушением многочисленных функций плаценты. При этом экологическое неблагополучие и неблагоприятные климатические условия проживания (к которым можно отнести субарктический регион Ханты-Мансийского автономного округа – Югры), инфекционная патология являются факторами повышенного риска плацентарных нарушений [20].

Поражение органов иммунобиологической защиты при ВИЧ-инфекциии имеет свои специфические особенности. При ВИЧ-инфекциии на внедрение вируса стимулируется типичный иммунный ответ, который инициируется клетками системы врожденного иммунитета, в частности Толл-рецепторами. При этом поражение иммунной системы носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т- и В-клеточных звеньев иммунитета [21]. По мнению В. В. Покровского и др. [22], активная репликация ВИЧ происходит в интенсивно делящихся CD4+-лимфоцитах, иммунная активация приводит к прогрессированию ВИЧ-инфекции, индуцирует апоптоз и гибель CD4+-клеток, развивается лимфопения. Стойкая активация провоспалительных цитокинов увеличивает проницаемость сосудов, миграцию лейкоцитов и моноцитов из кровеносного русла в очаги воспаления и приводит к нарушению микроциркуляции, а также способствует возникновению ряда заболеваний и осложнений беременности [18].

Развитие преждевременных родов у беременных с ВИЧ в округе, вероятно, имеет в своей основе признаки дисфункции органов иммунобиологической защиты и активации системного воспаления, отличные от других территорий РФ, и до конца не изучено.

**Цель** – изучить вклад системного воспаления в развитие преждевременных родов у беременных с ВИЧ, проживающих на территории ХМАО-Югры.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ течения гестации и ее исходов у 106 ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных беременных, наблюдавшихся за период 2016–2018 гг. в женских консультациях г. Сургута. Контрольную группу I составили 20 историй болезни беременных женщин без ВИЧ. В основную группу II включены истории болезни 81 ВИЧ-позитивной беременной пациентки, в том числе 65 женщин со срочными родами в 37 и более недель гестации (подгруппа IIA) и 16 женщин с преждевременными родами до 37 недель беременности (подгруппа IIB). Истории болезни 5 женщин с самопроизвольным прерыванием беременности и за-

мершей беременностью до 22 недель из анализа были исключены. Сравнению подвергались клинико-анамnestические данные, анализ течения беременности, ее осложнений и исходов, лабораторные показатели крови по триместрам, в том числе Т-клеточного звена иммунитета: Т-лимфоциты CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD4+/CD8+, вирусной нагрузки, а также показатели лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, лейкоцитарные индексы (лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ), индекс соотношения лимфоцитов к эозинофилам (ИСЛЭ)). Расчет индексов проведен с применением специальных формул.

**Критерии включения в исследование:** были отобраны истории болезни пациенток с ВИЧ-негативным (контрольная группа I) и ВИЧ-позитивным статусом (основная группа II), наблюдавшихся в женской консультации и закончивших беременность родами. **Критерии исключения:** в исследование не включались истории болезни женщин с ВИЧ с самопроизвольным выкидышем до 22 недель беременности.

Проведение данного исследования было проведено с разрешения администрации КУ ХМАО-Югры «Центр профилактики и борьбы со СПИД» (филиал в г. Сургуте) и сургутских поликлиник и одобрено комитетом по этике Сургутского государственного университета.

Статистическая обработка проведена с использованием программной системы Statistica 10.0 на основе принципов математического анализа медико-биологических исследований [23]. Перед началом статистической обработки была проведена проверка распределения данных с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка и выявлено отсутствие соответствия большинства числовых множеств критерию нормальности распределения. Математическая обработка материала проведена непараметрическими методами с расчетом медианы (Me), ее нижнего и верхнего квартилей Q1 и Q3. Сравнение средних величин проведено методом Манна – Уитни и методом углового преобразования Фишера. Критический уровень статистической значимости принимался при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных беременных с ВИЧ-инфекцией в подгруппах IIA и IIB был сопоставим и составил 32,30 (31,0–35,0) года и 29,5 (27,0–33,0) года, длительность проживания на территории округа – 22,52 (14,0–32,0) года и 23,43 (13,5–33,0) года соответственно ( $p > 0,05$ ). Женщины с ВИЧ-инфекцией рано начинали жить половой жизнью – в 16,81 (16,0–18,0) и 16,81 (15,5–18,0) года соответственно; из них на момент исследования решили реализовать репродуктивную функцию первыми родами 18,46 % ( $n = 12$ ) и 68,75 % ( $n = 11$ ) женщин соответственно ( $p < 0,01$ ), двое и трое родов имели 21,4 % ( $n = 14$ ) и 6,2 % ( $n = 1$ ) пациенток; каждая вторая женщина имела аборты – 47,7 % ( $n = 31$ ) и 56,2 % ( $n = 9$ ) соответственно ( $p > 0,05$ ).

При оценке социального статуса беременных с ВИЧ-инфекцией 41,5 % ( $n = 27$ ) женщин подгруппы IIA и 56,2 % ( $n = 9$ ) подгруппы IIB курили и употребляли наркотические средства, в том числе во время беременности – 12,3 % ( $n = 8$ ) и 18,7 % ( $n = 3$ ) соответственно. Среди беременных с ВИЧ общее среднее образование имели большинство женщин – 56,9 % ( $n = 37$ ) и 56,2 % ( $n = 9$ ), среднее профессиональное образование – 11 % ( $n = 7$ ) и 19 % ( $n = 3$ ) соответственно, остальные – высшее образование.

Беременные контрольной группы I имели средний возраст 27,15 (24,0–31,0) года ( $p < 0,01$  в сравнении с подгруппой IIА), средняя длительность их проживания в округе – 18,45 (6,0–27,5) года (статистическое отличие показателя в сравнении с обеими подгруппами женщин с ВИЧ –  $p < 0,01$ ), они более образованы – каждая третья (35,0 %,  $n = 7$ ) имела высшее образование, остальные – среднее профессиональное образование (65 %,  $n = 13$ ). Эти беременные не курили (100 %) и не имели эпизодов употребления наркотических средств (100 %) в анамнезе жизни. Дебют половой жизни у них пришелся на более поздний период – 19,3 (18,0–19,5) года ( $p < 0,01$ ), большая часть из них состояла в браке – 85 % ( $n = 17$ ) ( $p > 0,05$ ), первые роды в анамнезе имели 35,0 % ( $n = 7$ ) женщин со статистически значимыми отличиями от женщин с ВИЧ ( $p < 0,05$ – $0,01$ ). Трети женщин предстояли первые роды (35 %,  $n = 7$ ), вторые роды – 10,0 % ( $n = 2$ ), такое же количество имели аборты – 35 %, ( $n = 7$ ), со статистическими отличиями между группой I и подгруппой IIБ ( $p < 0,05$ ).

По мнению А. Boulougoura и соавт. [7], ВИЧ-инфекция часто является болезнью коинфекций. Так, у беременных с ВИЧ в подгруппах IIА и IIБ чаще всего среди коинфекций были выявлены: гепатит С – у 36,9 % ( $n = 24$ ) и 62,5 % ( $n = 10$ ) женщин ( $p < 0,05$ ); гепатит В – у 6,2 % ( $n = 1$ ) ( $p < 0,05$ ); сифилис в анамнезе – у 6,1 % ( $n = 4$ ) и 6,2 % ( $n = 1$ ) пациенток, (отличие между группами I–IIА –  $p < 0,05$ ); туберкулез легких в анамнезе – у 3,0 % ( $n = 2$ )

и 12,5 % ( $n = 2$ ) соответственно без статистически значимых отличий.

Беременные с ВИЧ в обеих подгруппах имели хронический пиелонефрит – у 15,3 % ( $n = 10$ ) и 12,5 % ( $n = 2$ ) обследованных соответственно (без статистически значимых отличий от женщин контрольной группы I – 10,0 % ( $n = 2$ )); а также вульвовагинальные инфекции: трихомониаз у 4,8 % ( $n = 3$ ) и 13,3 % ( $n = 2$ ); генитальные микоплазмы – у 30,2 % ( $n = 19$ ) и 93,3 % ( $n = 14$ ) ( $p < 0,05$ ); грибы рода кандида – у 9,5 % ( $n = 6$ ) и 20,0 % ( $n = 3$ ); неспецифическую флору в цервикальном канале (один возбудитель в  $10^6$ ) – у 17,4 % ( $n = 11$ ) и 33,3 % ( $n = 5$ ) беременных соответственно; хламидии – у 6,7 % ( $n = 1$ ) пациенток только подгруппы IIБ; ассоциации микробной флоры – у 7,7 % ( $n = 5$ ) только в подгруппе IIА ( $p < 0,05$ ). У женщин контрольной группы урогенитальные инфекции выявлены не были.

Полученные данные совпадают с мнением К. В. Шмагеля и В. А. Черешнева [5] о том, что из всех инфекций, сопутствующих ВИЧ, именно гепатит С является ведущим заболеванием, которое имеет совпадение путей передачи вирусов и взаимное отягощение течения обеих инфекций за счет активации иммунитета и вносит вклад в увеличение СПИД-неассоциированной заболеваемости и смертности пациентов с ВИЧ.

Клиническая характеристика беременных с ВИЧ-инфекцией в обеих подгруппах представлена в таблице 1.

Таблица 1

#### Данные о ВИЧ и приверженность беременных к химиотерапии (ХТ) (%)

Показатели	Основная группа II (беременные с ВИЧ)	
	Подгруппа IIА срок гестации > 37 недель	Подгруппа IIБ срок гестации < 37 недель
	<b>n = 65</b>	<b>n = 16</b>
Полных лет заражения ВИЧ, Me (Q1–Q3)	4 (1–7)	8 (1–16)**
Заражение во время беременности	10,7 % (7)	0 % (0)
Парентеральный	7,6 % (5)	18,7 % (3)
Половой	60,0 % (39)	43,7 % (7)
Неизвестный	32,3 % (21)	37,5 % (6)
2-я стадия заболевания	1,5 % (1)	12,5 % (2)*
3-я стадия заболевания	75,3 % (49)	62,5 % (10)
4-я стадия заболевания	23,0 % (15)	25,2 % (4)
ХТ назначена впервые во время беременности	26,1 % (17)	43,7 % (7)
ХТ назначена во время беременности после 12 недель	56,9 % (37)	37,5 % (6)
в том числе высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ)	89,2 % (58)	75,0 % (12)
Срок назначения ХП в неделях беременности, Me (Q1–Q3)	15 (12–17)	11 (9–13)*
Приверженность к лечению – нет	12,3 % (8)	12,0 % (2)
Приверженность к лечению – есть	84,6 % (55)	81,2 % (13)
Приверженность к лечению сомнительная	1,5 % (1)	6,3 % (1)

Примечание: по угловому преобразованию Фишера различия между группами статистически значимы при \* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,01$  и получены между подгруппами IIА–IIБ по длительности заражения ВИЧ ( $p < 0,01$ ); по количеству женщин со 2-й стадией заболевания ( $p < 0,05$ ); по срокам назначения ХТ ( $p < 0,05$ ). По остальным показателям статистически значимых показателей не получено.

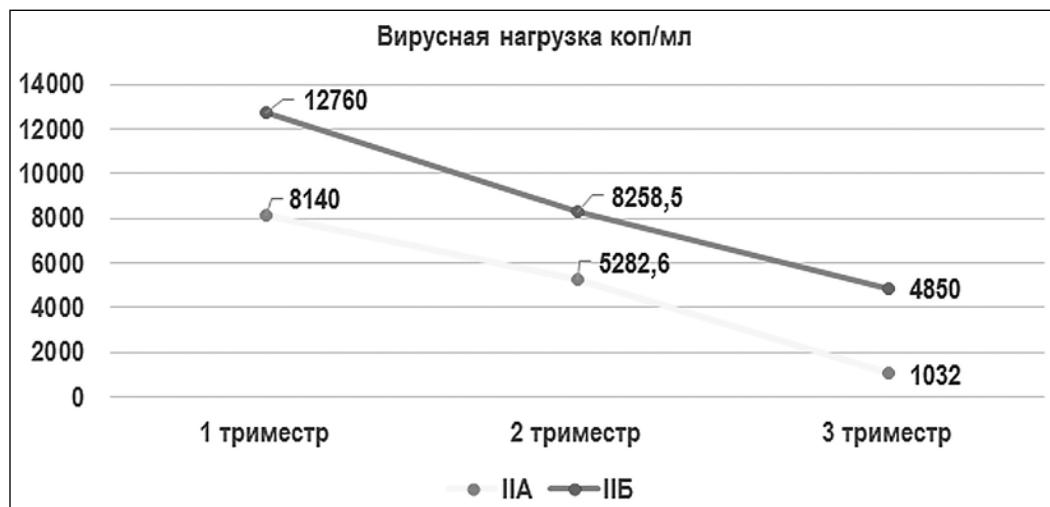


Рис. 1. Показатели вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных женщин при постановке на учет и в динамике беременности на фоне ВААРТ

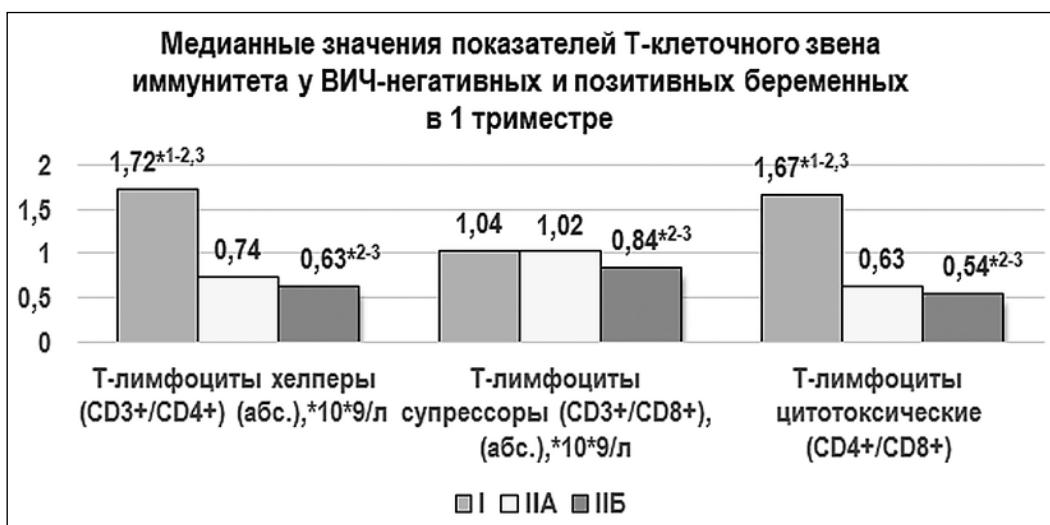


Рис. 2. Медианные показатели Т-клеточного звена иммунитета у пациенток с ВИЧ-инфекцией на сроке 11–14 недель

На основании анализа особенностей заражения и течения вирусной инфекции выявлено, что наибольшее количество беременных имели 3-ю и 4-ю стадии заболевания ВИЧ – 98,5 % (n = 64) и 87,5 % (n = 14) в обеих подгруппах соответственно.

Вирусная нагрузка была самой высокой у пациенток с ВИЧ подгруппы IIБ при постановке женщин на учет по беременности в женскую консультацию – 12 760,0 (3 260,0–27 400,0) коп/мл ( $p > 0,05$ ), и ее уровень превышал параметры у женщин из подгруппы IIA в 1,5 раза (рис. 1).

Иммунологические показатели крови имели статистически значимое снижение уровня Т-лимфоцитов у пациенток основной группы II по отношению к контрольной группе I, а также статистически значимое снижение уровня хелперов индукторов (CD3+/CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов CD3+/CD8+ между подгруппами у беременных с ВИЧ. Наихудшие показатели имели женщины с ПР на фоне высокого уровня инфицирования. Данные представлены на рисунке 2.

У женщин с ВИЧ уровень Т-супрессоров (CD3+/CD8+) превышал показатели (CD3+/CD4+) с наихудшими показателями у женщин с досрочным родоразрешением и был ниже единицы ( $p < 0,05$ ).

Во 2-м и 3-м триместрах беременности на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) сохранялись иммунологические показатели крови, которые соответствовали хронической системной воспалительной реакции (табл. 2, рис. 3).

Анализ морфологического состава клеток периферической крови, которые осуществляют функцию неспецифической защиты, являются наряду с Т-лимфоцитами клетками-мишенями для специфической инфекции и могут выступать в качестве резервуара ВИЧ, представлен в таблице 3 и на рисунке 4.

При постановке на учет наихудшие результаты снижения уровня лейкоцитов ( $*10^9/\text{л}$ ) выявлены у женщин с ПР – 5,9 (4,3–6,7). В этой же группе женщин отмечено статистически значимое изменение формулы крови с максимальным повышением лимфоцитов (%) до 25,9 (24,0–28,0) и снижение нейтрофильных лейкоцитов (%) – 59,1 (56,0–62,7), что косвенно указывает на вирусную этиологию заболевания и активацию вирусной инфекции на фоне виреемии.

Во 2-м и 3-м триместрах беременности данные тенденции сохранялись. К 36 неделям с учетом изменений гомеостаза и показателей крови при бере-

**Показатели Т-клеточного звена иммунитета и уровень вирусной нагрузки во 2-м триместре у беременных с ВИЧ-инфекцией**

Показатели	Основная группа II (беременные с ВИЧ)		Критерий Манна – Уитни (U)
	Подгруппа IIА, срок гестации > 37 недель	Подгруппа IIБ, срок гестации < 37 недель	
	Me (Q25–Q75)	Me (Q25–Q75)	
	n = 651	n = 162	
<b>2-й триместр</b>			
T-хелперы (CD3+/CD4+) (абс.)*10*9/л	0,67 (0,38–0,88) *1-2	0,56 (0,37–0,74)	1–2 U < 0,05
T-супрессоры (CD3+/CD8+), (абс.)*10*9/л	1,21 (1,11–1,65) *1-2	0,72 (0,69–0,77)	1–2 U < 0,05
T-лимфоциты цитотоксические (CD4+/CD8+)	0,64 (0,55–0,79) *1-2	0,46 (0,41–0,52)	1–2 U < 0,05

Примечание: получена статистическая значимость всех показателей клеточного звена иммунитета во 2-м и 3-м триместрах между группами с доношенной и недоношенной беременностью, Манн – Уитни (U) \*p < 0,05.

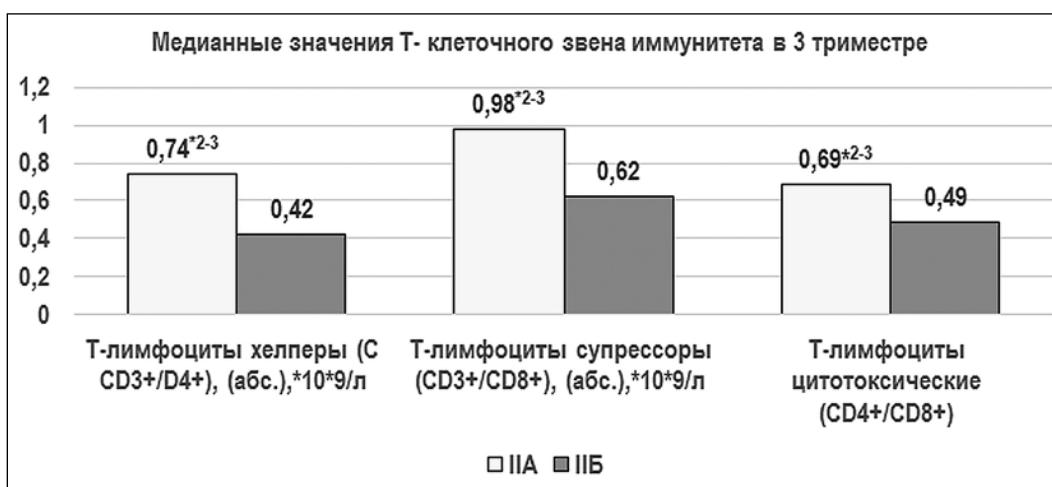


Рис. 3. Медианные показатели Т-клеточного звена иммунитета у пациенток с ВИЧ-инфекцией на сроке 36 недель

менности у женщин с ВИЧ в основной группе II не произошло повышения уровня лейкоцитов и стабилизации показателей лейкоцитарной формулы крови (рис. 4). Отмечено статистически значимое снижение: моноцитов – 6,0 (6,0–8,0) в контрольной группе, 6,8 (5,7–8,0) и 5,5 (4,5–6,5) в обеих подгруппах с ВИЧ ( $p < 0,05$ ); СОЭ – 42,0 (39,0–48,0) в контрольной группе, 40,0 (36,0–47,0) и 49,0 (42,0–52,0) в подгруппах женщин с ВИЧ ( $p < 0,05$ ).

Анализ микробицидных систем нейтрофилов выявил повышение показателей легочной гиперинфляции (ЛГИ) ( $p < 0,01$ ), наиболее выраженное в подгруппе IIБ во все триместры беременности. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) не имел однотипных изменений между группой ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных беременных с исходами в срочные и преждевременные роды. Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) имел тенденцию к повышению без статистически значимой разницы.

В контрольной группе выявлена противоположная тенденция индексов крови, связанная с повышением гранулоцитов, что, возможно, обусловлено перестройкой гомеостаза при физиологической беременности. Результаты анализа представлены в таблице 4 и на рисунке 5.

Изменение показателей индексов в сторону лимфоцитов на фоне сочетанных неблагоприятных влияний, возможно, связано с повышением продукции лимфоцитов на фоне персистенции ВИЧ и отражает активацию системного воспалительного ответа при имеющейся виремии. Выявленные изменения лейкоцитарных индексов крови не исключали признаков аутоинтоксикации на фоне специфического воспаления.

Результаты исследования показали, что уровень вирусной нагрузки снижается на фоне антиретровирусной терапии, однако при неполной элиминации вируса и сохранении виремии в случае низкой

Таблица 3

**Показатели лейкоцитарной формулы крови у ВИЧ-инфицированных женщин при постановке на учет по беременности; Me (Q1–Q3)**

Показатели	Контрольная группа I	Основная группа II (беременные с ВИЧ)	
	Беременные без ВИЧ	Подгруппа IIА, срок гестации >37 недель	Подгруппа IIБ, срок гестации < 37 недель
	n = 20	n = 65	n = 16
WBC Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	8,6 (7,7–9,2)	6,8(52–8,12)	5,9 (4,3–6,7)
<b>по U-критерию Манна – Уитни I-IIA p &lt; 0,01; I-IIБ p &lt; 0,01</b>			
Нейтрофилы, %	70,0 (66–74)	61,9 (56,2–68,8)	58,0 (52,9–64,0)
<b>по U-критерию Манна – Уитни I-IIA p &lt; 0,01; I-IIБ p &lt; 0,01</b>			
Лимфоциты, %	21,9 (18,1–23,0)	26,0 (21,0–30,0)	27,0 (24,0–33,0)
<b>по U-критерию Манна – Уитни I-IIA p &lt; 0,01; I-IIБ p &lt; 0,05</b>			
Моноциты, %	6,4 (5,35–8,0)	7,2 (5,9–8,65)	7,0 (5,0–8,0)
<b>по U-критерию Манна – Уитни I-IIA p &gt; 0,05; I-IIБ p &gt; 0,05</b>			
Эозинофилы, %	2,4 (1,2–3,0)	2,0 (1,0–3,0)	3,0 (2,0–3,0)
<b>по U-критерию Манна – Уитни I-IIA p &gt; 0,05; I-IIБ p &gt; 0,05</b>			
Базофилы, %	0,7 (0,6–1,0)	2,1 (0,6–1,4)	1,0 (1,0–1,0)
<b>по U-критерию Манна – Уитни I-IIA p &gt; 0,05; I-IIБ p &lt; 0,01</b>			
СОЭ мм/ч	23,0 (19,0–27,0)	26,0 (15,0–39,0)	22,0 (15,0–27,0)
<b>по U-критерию Манна – Уитни I-IIA p &gt; 0,05; I-IIБ p &gt; 0,05</b>			



Рис. 4. Медианные значения лейкоцитов и лейкоцитарного состава крови у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных беременных на сроке 36 недель

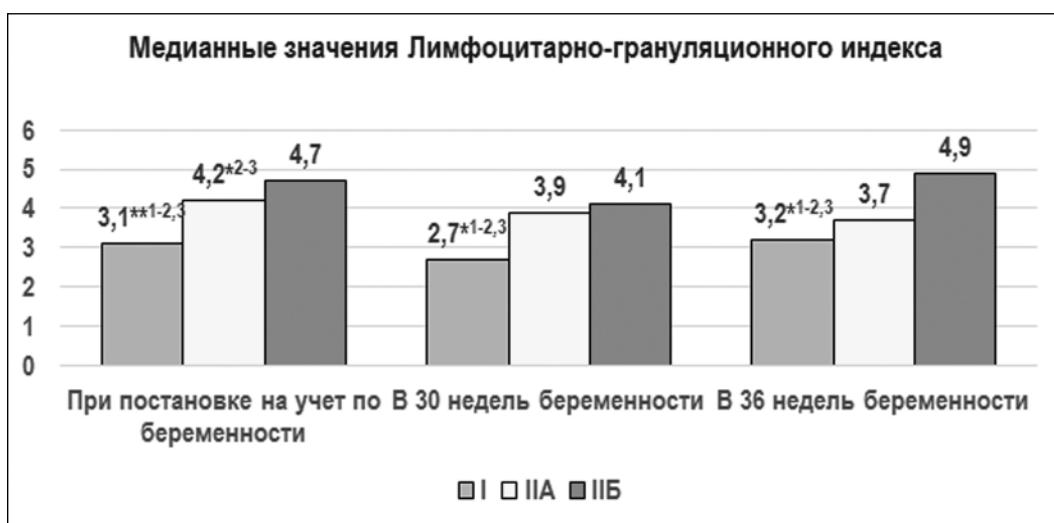
приверженности пациенток к лечению развивается гиперактивация иммунной системы. Следствием иммунной активации является нарастающее снижение CD4+ лимфоцитов и нарушение ВИЧ-специфического иммунитета. При этом маркеры активации иммунной системы и системного воспаления остаются повышен-

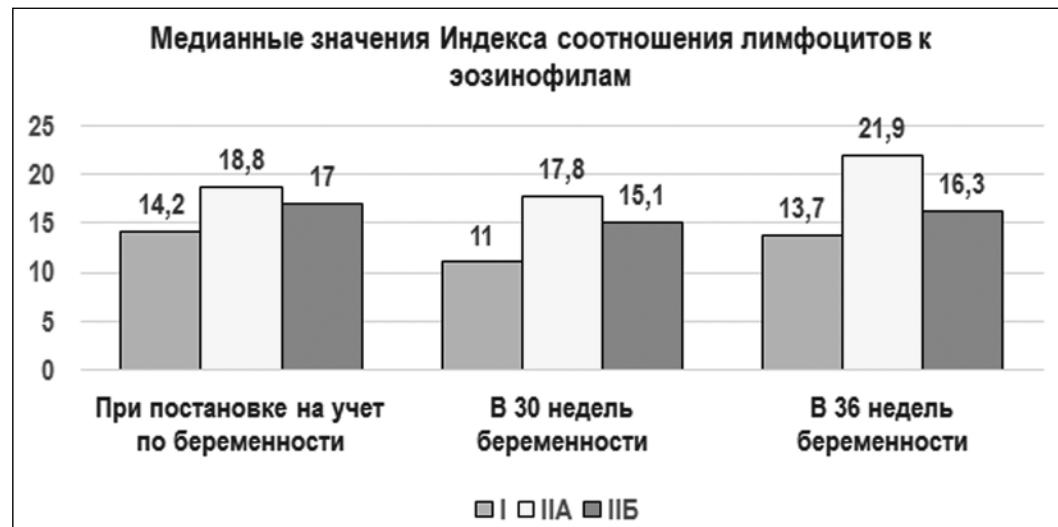
ными по сравнению с беременными без ВИЧ. На этом фоне не исключается возможное инфицирование плаценты к третьему триместру. Данные процессы способствуют у 31,2 % ВИЧ-положительных женщин развитию плацентарных нарушений и у 19,8 % – высокой частоте преждевременных родов.

## Индексы крови у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных женщин в динамике беременности; Me (Q1–Q3)

Показатели	Основная группа II (беременные с ВИЧ)		
	Контрольная группа I	Основная группа II (беременные с ВИЧ)	
	Беременные без ВИЧ	Подгруппа IIА, срок гестации >37 недель	Подгруппа IIБ, срок гестации < 37 недель
	<b>n = 20</b>		<b>n = 65</b>
	<b>n = 16</b>		
<b>При постановке на учет по беременности</b>			
ЛГИ	3,1 (2,4–3,3)	4,2 (3,0–5,1)	4,7 (3,3–5,6)
<b>по U-критерию Манна – Уитни I-IIА p &lt; 0,01; I-IIБ p &lt; 0,01; IIА-IIБ p &gt; 0,05</b>			
ЛИИ	11,4 (8,5–12,5)	9,3 (5,6–10,3)	12,1 (6,4–12,9)
<b>по U-критерию Манна – Уитни I-IIА p &lt; 0,05; IIА-IIБ p &gt; 0,05</b>			
ИСЛЭ	14,2 (6,2–15,0)	18,8 (7,5–24,9)	17,0 (9,3–17,6)
<b>В 30 недель беременности</b>			
ЛГИ	2,7 (2,5–3,2)	3,9 (2,8–3,9)	4,1 (2,5–5,2)
<b>по U-критерию Манна – Уитни I-IIА p &lt; 0,05; I-IIБ p &lt; 0,05; IIА-IIБ p &gt; 0,05</b>			
ЛИИ	2,8 (2,5–3,0)	2,99 (2,5–3,3)	2,7 (2,4–2,9)
ИСЛЭ	11,0 (5,0–16,0)	17,8 (7,8–23,0)	15,1 (7,9–17,8)
<b>В 36 недель беременности</b>			
ЛГИ	3,2 (2,6–3,3)	3,7 (2,9–4,4)	4,9 (3,2–5,2)
<b>по U-критерию Манна – Уитни I-IIА p &lt; 0,05; I-IIБ p &lt; 0,05; IIА-IIБ p &gt; 0,05</b>			
ЛИИ	2,8 (2,5–2,9)	2,99 (2,5–3,4)	2,7 (2,5–2,8)
ИСЛЭ	13,7 (6,2–19,0)	21,9 (7,0–30,2)	16,3 (10,3–23,2)

Примечание: остальные показатели не имели статистически значимых отличий.





6

Рис. 5 а, б. Индексы крови у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных женщин в динамике беременности (индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов без статистически значимых отличий)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на фоне продолжающейся персистенции вируса, развития и активизации системного воспалительного ответа наступают истощение функциональных резервов органов иммунологической защиты, срыв адаптации, декомпенсация плацентарных нарушений, дальнейший выброс медиаторов воспаления и простагландинов. На этом фоне, с высокой вероятностью, запускается процесс преждевременных родов.

Выраженность системного воспаления у беременных с ВИЧ зависит от уровня вирусной нагрузки и иммунодефицита CD4+ -лимфоцитов, отражается на показателях лейкоцитарной формулы крови в сторону повышения лимфоцитов, а также лейкоцитарных индексов крови (лейкоцитарно-грануляционного индекса и др.) в сторону их роста.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. URL: <http://www.hivrussia.ru/> (дата обращения: 07.03.2020).
- Здоровье населения ХМАО-Югры и деятельность медицинских организаций в 2018 г. (стат. материалы). Ханты-Мансийск, 2019. 127 с.
- Гуревич Г. Л., Скрягина Е. М., Астровко А. П., Калечиц О. М., Залучская О. М., Диусмикеева М. И. Комплаентность как одна из проблем лекарственной терапии на примере лечения ТБ и ТБ/ВИЧ // Клинич. инфектология и паразитология. 2014. № 3. С. 86–94.
- Моисеева М. В., Викторова И. А., Трухан Д. И., Багишева Н. В. Прогноз низкой приверженности к терапии у пациентов с артериальной гипертонией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи // Трудный пациент. 2018. № 3. С. 16–19.
- Шмагель К. В., Черешнев В. А. Состояние иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 4. С. 25–36.
- Appay V., Kelleher A. D. Immune Activation and Immune Aging in HIV Infection // Curr. Opin. HIV AIDS. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 242–249.
- Boulougoura A., Sereti I. HIV Infection and Immune Activation the Role of Coinfections // Curr. Opin. HIV AIDS. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 191–200.
- Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В. Тифанц Н. А. Каспарова А. Э. Морфофункциональные изменения в плаценте у пациенток с ВИЧ при вирусном поражении детей инфекцией // Вестник Новгород. гос. ун-та им. Ярослава Мудрого. Медицинские науки. 2018. № 6 (112). С. 4–8. DOI 10.22138/2500-0918-2016-14-2-75-83.

## REFERENCES

- Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS. URL: <http://www.hivrussia.ru/> (accessed: 07.03.2020). (In Russian).
- Health of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra and the activities of medical organizations in 2018 (statistical materials). Khanty-Mansiysk, 2019. 127 p. (In Russian).
- Gurevich G. L., Skriagina E. M., Astrovko A. P., Kalechits O. M., Zalutskaia O. M., Diusmikeeva M. I. Komplaentnost kak odna iz problem lekarstvennoi terapii na primere lecheniya TB i TB/VICH // Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. 2014. No. 3. P. 86–94. (In Russian).
- Moiseeva M. V., Viktorova I. A., Trukhan D. I., Bagisheva N. V. Prognoz nizkoi priverzhennosti k terapii u patientsov s arterialnoi hipertonei na etape okazaniya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi // Trudnyi patient. 2018. No. 3. P. 16–19. (In Russian).
- Shmagel K. V., Chereshnev V. A. Sostoianie immuniteta u VICh-infitsirovannykh patientsov, koinfitsirovannykh virusom hepatita S // VICh infektsiya i immunosupressii. 2018. Vol. 10, No. 4. P. 25–36. (In Russian).
- Appay V., Kelleher A. D. Immune Activation and Immune Aging in HIV Infection // Curr. Opin. HIV AIDS. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 242–249.
- Boulougoura A., Sereti I. HIV Infection and Immune Activation the Role of Coinfections // Curr. Opin. HIV AIDS. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 191–200.
- Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Tefnnts N. A., Kasparova A. E. HIV-infection and Pregnancy. Current Algorithms Prevent Vertical Transmission of HIV // Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. 2018. No. 6 (112). P. 4–8. DOI 10.22138/2500-0918-2016-14-2-75-83. (In Russian).

9. Chen T. Y., Ding E. L., Seage III G. R., Kim A. Y. Meta-Analysis: Increased Mortality Associated with Hepatitis C in HIV-Infected Persons is Unrelated to HIV Disease Progression // Clin Infect Dis. 2009. Vol. 49, No. 10. P. 1605–1615.
10. Беляков Н. А., Рассохин В. В., Боева Е. В., Гутова Л. В., Халезова Н. Б., Стасишикис Т. А., Ковеленов А. Ю., Плавинский С. Л. Женщины с коинфекцией ВИЧ и вирусный гепатит С. Ч. 2. Клинический статус и перспективы потивовирусной терапии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 4. С. 57–66.
11. Matthews P. C., Geretti A. M., Goulder P. J., Klenerman P. Epidemiology and impact of HIV coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses in Sub-Saharan Africa // J Clin Virol. 2014. Vol. 61, No. 1. P. 20–33.
12. Effros R. B. The Silent War of CMV in Aging and HIV Infection // Mech Ageing Dev. 2016. Vol. 158. P. 46–52.
13. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. 2-е изд. Copenhagen : Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро, 2016. 480 с.
14. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В. Тифанци Н. А. Каспарова А. Э. Влияние ВИЧ-инфекции на течение беременности и состояние новорожденного на фоне приема АРВ-препаратов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 2. С. 62–66.
15. Patient evaluation and antiretroviral treatment for adults and adolescents. Copenhagen : World Health Organization. Regional Office for Europe. 2012. 85 p.
16. Kreitchmann R., Li S. X., Melo V. H., Fernandes Coelho D., Watts D. H., Joao E., Coutinho C. M., Alarcon J. O., Siberry G. K. Predictors of adverse pregnancy outcomes in women infected with HIV in Latin America and the Caribbean: a cohort study // BJOG. 2014. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.12680/abstract> (дата обращения: 07.03.2020).
17. Ниурид. А., Яковлев А. А., Пенчук Т. Е., Радькова Ю. В., Мусатова Е. В., Хубулава Н. В., Куольникова Ю. А. Особенности акушерской клиники и практика родовспоможения ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. LXIII, № 5. С. 64–72.
18. Серов В. Н., Тютюнник В. Л., Балушкина А. А. Способы терапии угрожающих преждевременных родов // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 18. С. 20–25.
19. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии (синдром потери плода, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы и тромбоэмболии) : руководство для врачей ; под ред. А. Д. Макацария. Москва : Триада-Х, 2008. 152 с.
20. Колосова О. Н. Особенности адаптации беременных женщин в условиях высоких широт // Природные ресурсы Арктики и Субарктики. 2018. Т. 23, № 1. С. 102–107.
21. Miedema F., Hazenberg M. D. et al. Immune Activation and Collateral Damage in AIDS Pathogenesis // Front Immunol. 2013. No. 4. 298 p.
22. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Покровская А. В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни: демографическое обозрение. 2017. Т. 4, № 1. С. 65–82.
23. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. : Практика. 1999. 459 с.
9. Chen T. Y., Ding E. L., Seage III G. R., Kim A. Y. Meta-Analysis: Increased Mortality Associated with Hepatitis C in HIV-Infected Persons is Unrelated to HIV Disease Progression // Clin. Infect. Dis. 2009. Vol. 49, No. 10. P. 1605–1615.
10. Belyakov N. A., Rassokhin V. V., Boeva E. V., Gutova L. V., Khalezova N. B., Stasikis T. A., Kovelenov A. Yu., Plavinskii S. L. Zhenshchiny s koinfektsiei VICh i virusnyi hepatit S. Chast 2. Klinicheskii status i perspektivy potivovirusnoi terapii // VICh infektsiya i immunosupressii. 2018. Vol. 10, No. 4. P. 57–66. (In Russian).
11. Matthews P. C., Geretti A. M., Goulder P. J., Klenerman P. Epidemiology and impact of HIV coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses in Sub-Saharan Africa // J. Clin. Virol. 2014. Vol. 61, No. 1. P. 20–33.
12. Effros R. B. The Silent War of CMV in Aging and HIV Infection // Mech. Ageing Dev. 2016. Vol. 158. P. 46–52.
13. Svodnoe rukovodstvo po ispolzovaniyu antiretrovirusnykh preparatov dlya lecheniya i profilaktiki VICh-infektsii. Copenhagen: Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Evropeiskoe regionalnoe byuro. 2016. Iss. 2. 480 p. (In Russian).
14. Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Tefnants N. A., Kasparova A. E. Impact of HIV Infection on Pregnancy and the State of the Newborn Against the Background of Intake of ARV Medication // Vopr. ginekol. akus. perinatol. 2018. Vol. 17, No. 2. P. 62–66. (In Russian).
15. Patient evaluation and antiretroviral treatment for adults and adolescents. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe. 2012. 85 p.
16. Kreitchmann R., Li S. X., Melo V. H., Fernandes Coelho D., Watts D. H., Joao E., Coutinho C. M., Alarcon J. O., Siberry G. K. Predictors of adverse pregnancy outcomes in women infected with HIV in Latin America and the Caribbean: a cohort study. BJOG. 2014. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.12680/abstract> (accessed: 07.03.2020).
17. Niauri D. A., Yakovlev A. A., Penchuk T. E., Radkova Yu. V., Musatova E. V., Khubulava N. V., Kukolnikova Yu. A. Osobennosti akusherskoj kliniki i praktika rodovspomozheniya VICh-infitsirovannykh zhenshchin v Sankt-Peterburge // Zhurnal akusherstvo i zhenskie bolezni. 2014. Vol. LXIII, No. 5. P. 64–72. (In Russian).
18. Serov V. N., Tiutiunnik V. L., Balushkina A. A. Sposoby terapii ugrozhaiushchikh prezhevremennykh rodov // Effektivnaia farmakoterapiya. 2013. No. 18. P. 20–25. (In Russian).
19. Makatsariia A. D. Profilaktika povtornykh oslozhnenii beremennosti v usloviakh trombofilii (sindrom poteri ploda, gestozy, prezhevremennaia otsloika normalno raspolozhennoi placenty, trombozy i tromboemboli). Rukovodstvo dlia vrachei / A. D. Makatsariia, V. O. Bitsadze, S. M. Baimurova, E. B. Perederiaeva, T. B. Pshenichnikova, D. Kh. Khrizoeva, E. V. Donina, S. V. Akinshina. Moscow: "Triada-Kh", 2008. 152 p. (In Russian).
20. Kolosova O. N. Features of Adaptation of Pregnant Women in High Latitudes // Natural Resources of the Arctic and Subarctic. 2018. Vol. 23, No. 1. P. 102–107. (In Russian).
21. Miedema F., Hazenberg M. D. et al. Immune Activation and Collateral Damage in AIDS Pathogenesis // Front Immunol. 2013. No. 4. 298 p.
22. Pokrovskii V. V., Ladnaya N. N., Pokrovskaya A. V. VICh/SPID sokrashchaet chislo rossiian i prodolzhitelnost ikh zhizni: demograficheskoe obozrenie. 2017. Vol. 4, No. 1. P. 65–82. (In Russian).
23. Glantz S. Mediko-biologicheskai statistika.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Каспарова Анжелика Эдуардовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия; врач – акушер-гинеколог; профессор кафедры клинических дисциплин, проректор, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия.

ORCID: 0000-0001-7665-2249; SPIN: 7139-3486.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

**Коваленко Людмила Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-5708-7328; SPIN: 7543-8016.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

**Соколова Татьяна Николаевна** – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач – акушер-гинеколог; заместитель главного врача, Сургутская городская клиническая поликлиника № 2, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0003-0957-5305; SPIN: 7543-8016.

E-mail: nachmed@surgp2.ru

**Лескова Светлана Владимировна** – кандидат медицинских наук, врач – акушер-гинеколог; заведующая женской консультацией, Сургутская городская клиническая поликлиника № 1, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-7709-5939, SPIN: 9128-6001.

E-mail: svleskova@rambler.ru

**Шелудько Виктория Сергеевна** – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач – акушер-гинеколог, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-7814-6005, SPIN: 2169-4439.

E-mail: victoriasheludko@mail.ru

**Зварич Людмила Васильевна** – заведующая филиалом, врач-инфекционист, Центр профилактики и борьбы со СПИД (филиал в городе Сургуте), Сургут, Россия.

E-mail: Zvarich@spid86.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Anzhelika E. Kasparova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; Obstetrician-Gynaecologist; Professor of the Clinical Disciplines Department, Vice-Rector, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia.

ORCID: 0000-0001-7665-2249; SPIN: 7139-3486.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

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

ORCID: 0000-0001-5708-7328; SPIN: 7543-8016.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

**Tatyana N. Sokolova** – Postgraduate, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; Obstetrician-Gynaecologist; Deputy Chief Medical Officer, "Surgut City Clinic No. 2", Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0003-0957-5305; SPIN: 7543-8016.

E-mail: nachmed@surgp2.ru

**Svetlana V. Leskova** – Candidate of Sciences (Medicine), Obstetrician-Gynaecologist; Head, Women's Health Organization, Surgut City Clinic No. 1, Surgut, Russia.

ORCID 0000-0002-7709-5939, SPIN 9128-6001.

E-mail: svleskova@rambler.ru

**Victoria S. Sheludko** – Postgraduate, Department of Pathophysiology and General Pathology, Director, Medical Institute, Surgut State University; Obstetrician-Gynaecologist, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-7814-6005, SPIN: 2169-4439.

E-mail: victoriasheludko@mail.ru

**Lyudmila V. Zvarich** – Infectious Disease Physician, Branch Manager, Center for the Prevention and Control of AIDS, Surgut Branch, Surgut, Russia.

E-mail: Zvarich@spid86.ru

# ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ У ДЕТЕЙ: ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**T. M. Сомова**

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

**Цель** – провести обзор современных научных литературных данных, посвященных особенностям этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения врожденного буллезного эпидермолиза. **Материал и методы.** Проанализированы публикации зарубежных и отечественных ученых, а также клинические рекомендации, размещенные в базах данных Scopus, PubMed, КиберЛенинка и др. Ключевые слова для поиска: буллезный эпидермолиз, генетическое заболевание, стволовые клетки, дети. Глубина поиска – 10 лет. **Результаты.** По итогам анализа литературы представлены классификация, клиника, диагностика, а также результаты исследований орфанного заболевания. Буллезный эпидермолиз – редкое генетически опосредованное заболевание с частотой встречаемости от 1:30 000 до 1:1 000 000 в зависимости от популяции. Заболевание возникает в результате мутаций в 18 генах, кодирующих белки, расположенные в различных слоях кожи.

**Ключевые слова:** буллезный эпидермолиз, генетическое заболевание, стволовые клетки, дети.

**Шифр специальности:** 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.08 Педиатрия.

**Автор для переписки:** Сомова Татьяна Михайловна, e-mail: tatyana\_somova@bk.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз – редкое генетически детерминированное заболевание, встречающееся, по данным международной ассоциации DEBRA, с частотой 1:30 000 – 1:1 000 000 человек. Основным клиническим проявлением этой орфанной патологии служит легкая травмируемость кожи и слизистых с возникновением на них при трении, прикосновении или даже спонтанно эрозий и раз-

личного размера пузырей. Заболевание манифестирует с рождения; диагноз, как правило, клинически устанавливается еще в родильном доме с последующим генетическим подтверждением. Точного количества заболевших в России нет, по неподтвержденным данным в стране проживает около 2–2,5 тысяч больных буллезным эпидермолизом. В настоящее время ведется создание регистра больных буллезных

# CONGENITAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN CHILDREN: ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

**T. M. Somova**

Surgut State University, Surgut, Russia

**The study aims** to review current data on the characteristics of etiopathogenesis, clinical picture, diagnostics, and treatment of congenital epidermolysis bullosa. **Material and methods.** The publications of foreign and Russian scientists, as well as clinical recommendations from various sources of scientific literature, located in the databases of Scopus, PubMed, CyberLeninka, and others, are analyzed. Search keywords are epidermolysis bullosa, genetic disease, stem cells, and children. The search depth is ten years. **Results.** According to the literature, classification, clinical picture, diagnostics, as well as the latest achievements in the field of the orphan disease are presented. Epidermolysis bullosa is a rare genetically mediated disease, with a frequency of occurrence from 1: 30,000 to 1: 1,000,000 depending on the population. This disease occurs as a result of mutations in 18 genes encoding proteins located in different layers of the skin.

**Keywords:** epidermolysis bullosa, genetic disease, stem cells, children.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.08 Pediatrics.

**Corresponding Author:** Tatyana M. Somova, e-mail: tatyana\_somova@bk.ru

эпидермолизом в Российской Федерации – много-гранной системы взаимодействия между пациентом и государством, что позволит точно определить количество заболевших. В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре зарегистрировано 12 детей с диагнозом «буллезный эпидермолиз», из них 10 человек имеют легкий вариант течения болезни, у 2 пациентов диагностирован тяжелый тип заболевания, имеющий неблагоприятный прогноз в будущем.

**Цель** – провести обзор современных научных литературных данных, посвященных особенностям течения, диагностики и лечения врожденного буллезного эпидермолиза.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ публикаций зарубежных и отечественных ученых, посвященных современным представлениям о классификации, клинике, диагно-

стике и методах лечения врожденного буллезного эпидермолиза, а также приведены собственные результаты наблюдения течения заболевания у пациентки Д.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (БЭ) – группа генетически детерминированных болезней, для которых клинически характерно спонтанное или связанное с незначительными механическими воздействиями образование эрозий и пузырей на коже и слизистых. Генетический дефект образования структурных белков кожи является причиной нарушения интраэпидермальных и эпидермодермальных связей [1–2].

В настоящее время в литературе описано около 30 клинических вариантов БЭ, которые объединены в 4 основных типа и 6 подтипов (табл.) [1, 3–5].

Таблица

#### Клинико-патогенетическая группировка буллезного эпидермолиза

Основные типы	Основные подтипы	Уровень образования пузыря	Основные клинические варианты	Белки-мишени
Простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ)	Супрабазальный ПБЭ	Интраэпидермальный	Доулинга – Меары (герпетiformный); локализованный; генерализованный; с пятнистой пигментацией	десмоплактин, плакофилин-1
	Базальный ПБЭ			αβ4-интегрин
Пограничный буллезный эпидермолиз (ПоБЭ)	Локализованный ПоБЭ	На уровне светлой пластинки базальной мембранны эпидермиса (lamina lucida)	Херлитца (ранее летальный); не-Херлитца (ранее генерализованный атрофический)	ламинин-332; коллаген XVII типа; αβ4-интегрин
	Генерализованный ПоБЭ (подтип Херлитца)			ламинин-332 (ламинин-5)
Дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ)	Доминантный ДБЭ	Под плотной пластинкой базальной мембранны эпидермиса (sublamina densa)	генерализованный, периферический; претибиональный; пруригинозный; с поражением только ногтей; дермолиз новорожденных	коллаген VII типа
	Рецессивный ДБЭ			
Киндлер-синдром	-	На разных уровнях эпидермиса	-	киндлин-1

Помимо клинико-диагностических критериев, варианты БЭ различаются по глубине поражения кожи [5–6]. При простом БЭ пузыри образуются в верхних слоях кожи на уровне эпидермиса, не оставляя после себя следов. Происходит это за счет дезинтеграции и цитолиза кератиноцитов. При пограничном БЭ пузыри образуются на уровне светлой пластинки базальной мембранны, располагающейся между эпидермисом и дермой, что свидетельствует о неполноте ценности связей между слоями кожи, а именно между крепящими элементами и полудесмосом. Образование пузырей при дистрофическом БЭ указывает на более глубокое поражение кожи за счет гибели коллагеновых волокон, располагающихся в дерме. При пограничном и дистрофическом БЭ на месте пузырей,

как правило, образуются эрозии, шрамы, рубцы. При Киндлер-синдроме кожа поражается на различных уровнях [4–7]. БЭ поражает в равной степени как мальчиков, так и девочек [2].

Врожденный БЭ характеризуется тем, что даже при незначительных механических воздействиях (а при дистрофических формах – спонтанно) на коже и слизистых возможно образование пузырей с отслойкой эпидермиса. В зависимости от локализации пузыри могут быть как напряженными, так и дряблыми и имеют серозное или геморрагическое содержимое. Они легко вскрываются, что чаще наблюдается в местах трения кожи, особенно – в естественных складках. При вскрытии пузыря образуются эрозии, нередко обширные, что характерно для поражений кожи ниже

эпидермиса [2, 6, 8]. Они могут образовываться только на определенных участках тела (локализованные формы) либо появляться в любом месте на теле (распространенные формы). Часто поражаются руки и ноги. Пузыри чаще всего вызваны ушибами, давлением или трением (одежда, подгузники, обувь, сиденье и т. д.), а также повышением температуры тела и окружающей среды, но иногда появляются спонтанно. Рецидивирующее появление пузырей, помимо боли, сопровождается зудом, порой нестерпимым. Зуд вызывает появление новых ран и усугубляет существующие [9–10].



Рис. 1. Типичный пузырь при простом буллезном эпидермолизе [7]

При самой тяжелой распространенной форме (Даулинга – Меары) – герпетiformном простом БЭ – у детей при рождении кожа легко отслаивается на больших площадях или имеет много пузырьков, напоминающих высыпания при простом герпесе [10]. Для данного подтипа характерны: диффузный ладонно-подшвенный гиперкератоз, дистрофия ногтей, атрофическое рубцевание, гипо- и/или гиперпигментация, поражение слизистых (рис. 2). В некоторых случаях образование пузырей принимает тяжелую форму, которая приводит к смерти пациента. Заболевание таким подтипов БЭ приводит к задержке физического развития и стенозу гортани [10–12].



Рис. 2. Циркально сгруппированные волдыри, атрофическое рубцевание кожи с вариантом Даулинга – Меары [7]

Пограничный БЭ характеризуется спонтанным появлением пузырей в результате хрупкости кожи и слизистых оболочек и делится на два подтипа: подтип Херлитца (ранее летальный) и подтип не-Херлитца (ранее генерализованный, атрофический) [11, 13].

Симптомокомплекс подтипа Херлитца характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Чаще всего образование пузырей носит распространенный характер, после их вскрытия, в зависимости

от глубины поражения, образуются эрозии с последующим формированием на этом месте атрофических рубцов. Поражение ногтей на руках и ногах (ониходистрофия) приводит в дальнейшем к полной утрате ногтевых пластин и рубцеванию ногтевых лож. Также характерны тяжелое поражение мягких тканей в ротовой полости, гипоплазия эмали и тяжелый кариес зубов (рис. 3). При поражении слизистых оболочек со стороны желудочно-кишечного тракта формируется осложнение в виде рубцовой структуры пищевода. При этом ребенок испытывает трудности при кормлении сначала твердой, а в последующем и жидкой пищей. Коррекция данного состояния – только хирургическая (баллонная дилатация структуры пищевода). Данный подтип характеризуется образованием грануляционной ткани прежде всего на коже лица – вокруг носа и периорально, а также на коже верхней части спины, в аксилярных областях и ногтевых валиках (рис. 4). Со временем, особенно при тяжелых дистрофических формах, рот открывается не полностью (микростомия) и язык становится менее подвижным (анкилоглоссия) [2, 13–14].



Рис. 3. Глубокие изъязвления эмали у пациента с ПоБЭ [7]

В тяжелых случаях возникает сужение пищевода, глотание затрудняется еще больше и сопровождается рвотой и ощущением «блока», что приводит в результате к недостаточности в организме витаминов и микроэлементов, в том числе витамина D, селена и цинка. Нарушается акт дефекации – при поражении слизистой оболочки заднего прохода и наличии анальных трещин он становится болезненным. Часто встречаются запоры, иногда стойкие, особенно при дистрофических формах.

Основными системными проявлениями подтипа Херлитца являются полиэтиологическая анемия, белково-энергетическая недостаточность, рубцовые структуры со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще пищевода), поражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей, мочеполовой системы, наружных оболочек глаза, поражения кистей рук. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность, генерализованная инфекция, обструкция гортани и трахеи зачастую приводят к летальному исходу [10–11, 13–14].

При подтипе не-Херлитца клиническая картина менее выражена, не сопровождается высоким риском преждевременной смерти.

В дистрофическом БЭ выделяют следующие подтипы: дистрофический доминантный и дистрофический рецессивный.

Помимо рецидивирующего образования пузырей и миций, симптомокомплекс доминантного дистрофического БЭ включает атрофическое рубцевание, дистрофию придатков кожи, вплоть до полной утраты ногтей. Отличительной особенностью является и то, что уже с 5–6-летнего возраста образованию пузырей предшествует заметная травма (падение, ушибы, трение, расчесы). Пузыри возникают повторно на рубцах в местах заживления предшествующих эрозий, излюбленными местами которых являются шея, крупные суставы (локтевые, коленные, голеностопные). Поражение кожи чаще генерализованное. С возрастом, в результате многократного образования пузырей в основном в определенных местах (шея, грудь, спина вдоль позвоночника, поясница), формируются участки шагреневой кожи в виде белесоватых бляшек и папул. При этом чаще отмечаются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (дисфагия, рубцовые стриктуры пищевода, запоры и анальные трещины) [10, 14].



Рис. 4. Грануляции на коже шеи и верхней части спины у пациента с ПоБЭ (подтип Херлитца) [7]

Одним из наиболее клинически тяжелых является рецессивный дистрофический БЭ, который, помимо образования пузырей, эрозий, атрофических рубцов, онохидистрофии и утраты ногтей, характеризуется псевдосиндактилией пальцев рук и ног (рис. 5). Выделяют два подтипа: тяжелый генерализованный подтип (Аллопо – Сименса) и генерализованный другой подтип (не-Аллопо – Сименса).

Поражение кожи носит обширный и устойчивый к терапии характер. Постепенно с возрастом у пациентов формируются осложнения со стороны костно-суставной системы, а именно контрактуры крупных и мелких суставов (локтевых, коленных, кистей рук и стоп) и остеопороз. Осложнения принимают системный характер, чаще поражаются желудочно-кишечный тракт и мочеполовая система, также в процесс вовлекается внешняя оболочка глаз, диагностируются хроническая полиэтиологическая анемия, задержка физического и полового развития [10–11, 13].

Киндлер-синдром характеризуется формированием пузырей на коже и слизистых с рождения, с образованием эрозий, рубцов, контрактур со стороны суставов, псевдосиндактилий. Кроме этого, отмечаются различные деформации скелета, фотосенсибилизация, поражение желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, а именно стриктуры мочеточников и влагалища.



Рис. 5. Псевдосиндактилии у пациента с тяжелым рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизе [7]

У пациентов с пограничным БЭ (подтип Херлитца) и рецессивным дистрофическим БЭ наиболее высок риск онкологических заболеваний, в частности образования агрессивных плоскоклеточных карцином, склонных к быстрому метастазированию [13–14].

Диагноз буллезного эпидермолиза устанавливается на основании характерной клинической картины, данных анамнеза (близкородственный брак, наличие в семье данной патологии), дополнительных лабораторных методов исследования биоптатов кожи, а именно световой микроскопии, непрямой реакции иммунофлюoresценции и трансмиссионной электронной микроскопии [15].

За последние несколько лет знания о БЭ значительно расширились как на клиническом, так и на молекулярном уровнях. Каждый тип характеризуется своим спектром тяжести клинических проявлений и всевозможными сочетаниями мутаций в различных генах. В настоящее время известно 18 генов, возникновение мутации в которых связано с различными подтипами БЭ [16–17].

Для выявления типа наследования, наличия мутаций в генах необходима генетическая верификация диагноза. Генетическое исследование широко применяется также при планировании беременности как в семьях с БЭ, так и без него. В семьях, где уже есть ребенок с установленным диагнозом, проводится дородовая диагностика последующего потомства методом прямого секвенирования. В случаях с установленным типом мутации возможна преимплантационная диагностика отдельных типов БЭ с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [17].

Некоторые фенотипически идентичные подтипы БЭ могут быть результатом мутаций в разных генах, что приводит к необходимости исследования нескольких генов. С 1990-х годов было выявлено 18 причинно-следственных генов, что привело к улучшению диагностики БЭ. Одним из последних был выделен ген COL7A1 (коллаген 7-го типа), ответственный за доминантный и рецессивный подтипы претибиального дистрофического БЭ [18–20].

Радикального лечения в настоящее время нет. Чтобы как-то улучшить качество жизни пациента, необходим тщательный ежедневный уход за ранами. Для этого используются атравматичные неприлипающие материалы (бинты, бандажи), специальная одежда и обувь. Перевязки осуществляются с использованием ранозаживляющих, противовоспалительных кремов и мазей. Во избежание вскрытия и дальнейшего

разрастания пузьря его аккуратно дренируют стерильной иглой для скорейшего заживления и эпителизации кожи. Особое внимание уделяется пальцам кистей рук и стоп: необходимо перебинтовывать отдельно каждый палец во избежание формирований псевдосиндактилий [21–22].

Сложно представить, через что вынуждены ежедневно проходить в течение всей своей жизни дети, страдающие буллезным эпидермолизом. Удержание вилки или ложки причиняет боль, а ходьба на небольшие расстояния вызывает болезненные волдыри, образующиеся на подошвах ног [23].

В поисках способов лечения и облегчения симптомов кожного заболевания, характеризующегося образованием пузьрей, исследователи обнаружили, что недостаток витамина D является потенциальным ключевым фактором в развитии БЭ. Используя модели мышей, они показали, что пероральное введение кальцитриола – активной формы витамина D – снизило тяжесть заболевания и улучшило ответную воспалительную реакцию. Пероральная терапия имела дополнительное иммуномодулирующее действие, в том числе и увеличение количества регуляторных клеток иммунной системы, которые несут ответственность за ее поддержание. По результатам анализа общего уровня 25-гидроксивитамина D – основной циркулирующей формы витамина D – большинство пациентов с БЭ (73 %) имели значительно более низкий его уровень в сравнении с пациентами с другими видами аутоиммунных заболеваний кожи. Проведенное исследование в целом свидетельствует о положительных результатах приема витамина D и его аналогов у пациентов с БЭ благодаря их мощному иммуномодулирующему действию [24–25].

Одним из негативно сказывающихся на качестве жизни пациентов клинических проявлений является

наличие хронического зуда. В настоящее время впервые проводится рандомизированное клиническое исследование действия перорального препарата Серлопитант – антагониста рецептора нейрокинина 1, участвующего в передаче «сигнала зуда» от кожи в мозг пациентов с БЭ [23].

Научные исследования и разработки методов лечения БЭ активно проводятся как в Российской Федерации, так и за рубежом в трех направлениях: генная и клеточная (использование стволовых клеток) терапия, а также пересадка костного мозга.

Стволовые клетки поставляют правильную версию гена коллагена 7-го типа через неинфекционные вирусные носители в собственные клетки кожи пациента (кератиноциты), собираемые из биопсий кожи и культивируемые в лабораторных условиях. Эти генно-модифицированные клетки затем пересаживаются обратно пациенту, восстанавливая нормальную продукцию гена коллагена 7-го типа в коже, измеряемую по производству фибрилл – нитей, которые имеют решающее значение для связывания эпидермиса с дермой и, как следствие, заживления ран и предотвращения появления новых пузьрей. Помимо этого, больными было отмечено значительное снижение боли и зуда [21, 23–24].

**Собственное наблюдение.** Девочка Д., 7 лет, от первой беременности от близкородственного брака, беременность протекала на фоне преэклампсии, роды путем кесарева сечения. Поражение кожи отмечалось с рождения. В возрасте 3 недель выставлен диагноз генерализованный дистрофический БЭ. Проведено генетическое обследование, выявлена мутация гена COL7A1 (нарушение синтеза коллагена 7-го типа). Патологический кожный процесс представлен эрозивными участками различной степени давности, некоторые участки с признаками вторичного инфицирования (рис. 6).



a)



б)



в)



г)

Рис. 6 а, б, в, г. Девочка Д., обширная площадь поражения кожи, эрозии различной степени давности (фото автора)

92

Вестник СурГУ. Медицина. № 3 (45), 2020

Рот открывается на 1 палец, микростомия, анкилоглоссия. Ногти на руках, ногах отсутствуют (рис. 7). Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени (масса тела – 15 кг, рост – 112 см, ИМТ – 11,8). Тяжесть состояния усугубляется наличием пищевой аллергии у ребенка. С 3-летнего возраста отмечается осложнение основного заболевания в виде рубцово-

го стеноза пищевода, дважды проводилась баллонная дилатация структуры пищевода. Также диагностировано поражение глаз, а именно роговично-конъюнктивальный ксероз средней степени тяжести (привычная эрозия роговицы ОУ, частичное помутнение роговицы ОУ), сложный гиперметропический астигматизм обоих глаз, полиэтиологическая анемия, гиповитаминоз Д.



а)



б)

Рис. 7 а, б. Девочка Д., отсутствие ногтей на руках и ногах, контрактуры пальцев рук (фото автора)

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Буллезный эпидермолиз является орфанным, генетически детерминированным, тяжелым и инвалидизирующим заболеванием. При доказанной генетической природе различных мутаций в 18 генах, ответственных за целостность кожи и слизистых, отмечается выраженный полиморфизм клинических проявлений, влияющий на качество жизни пациента. Ученые во всем мире занимаются поисками эффективных методов лечения для облегчения симптомов

БЭ. Создаются клетки кожи, которые несут ген, вызывающий появление волдырей. Эти клетки используются для поиска соединений, способных улучшить устойчивость клеток к болезни. До настоящего времени было протестировано более 100 препаратов и соединений. Помимо этого, ведутся работы по трансплантации костного мозга.

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

**ЛИТЕРАТУРА**

- Кубанов А. А., Альбанова В. И., Карамова А. Э. и др. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации // Вестн. дерматологии и венерологии. 2015. № 3. С. 21–30.
- The Epidermolysis Hereditary Bullous // Orphanet Consumer Encyclopedia – First edition: Sept 2012. URL: www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/EpidermolyseBulleuseHereditaire-FRfrPub11387.pdf (дата обращения: 13.06.2020).
- Снарская Е. С., Кряжева С. С., Карташова М. Г., Бобров М. А., Филатова И. В. Врожденный дистрофический гиперпластический буллезный эпидермолиз Коккейна – Турена // Рос. журн. кожных и венерич. болезней. 2011. № 5. С. 34–41.
- Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. et al. Inherited Epidermolysis Bullosa: Updated Recommendations on Diagnosis and Classification // J Am Acad Dermatol. 2014. No. 6. P. 1103–1126.
- Коталевская Ю. Ю., Марычева Н. М. Буллезный эпидермолиз: основные клинические проявления // Педиатрия. № 4. 2014. С. 70–72.
- Кубанова А. А., Мурашкин Н. Н. Особенности современного течения и эпидемиология буллезного эпидермолиза в Краснодарском крае // Вестн. дерматологии и венерологии. 2011. № 1. С. 59–65.
- Fine J. Inherited Epidermolysis Bullosa // Orphanet J Rare Dis. 2010. No. 5. P. 12. DOI 10.1186/1750-1172-5-12.
- Fine J. D. Epidermolysis Bullosa Registries and the Epidemiology of Epidermolysis Bullosa (EB) // Blistering Diseases. 2015. No. 1. P. 265–274. DOI 10.1007/978-3-662-45698-9\_22.
- Новиков П. В. Правовые аспекты редких (орфанных) заболеваний в России и в мире // Медицина. 2013. № 4. С. 50–70.
- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных врожденным буллезным эпидермолизом. М., 2015. 24 с.
- Родин А. Ю., Сердюкова Е. А., Щава С. Н. Неинфекционные буллезные дерматозы. Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2013. 132 с.
- Kiritsi D., Pigors M., Tantcheva-Poor I., Wessel C., Arin M. J., Kohlhase J. et al. Epidermolysis Bullosa Simplex Ogna Revisited // J Invest Dermatol. 2013. No. 133. P. 270–273.
- Yuen W. Y., Pasmanik A., Stellingsma C., Jonkman M. F. Enamel Defects in Carriers of a Novel LAMA3 Mutation Underlying Epidermolysis Bullosa // Acta Derm Venereol. 2012. No. 92. P. 695–696.
- Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. J. et al. Inherited Epidermolysis Bullosa: Updated Recommendations on Diagnosis and Classification // J Am Acad Dermatol. 2014. Vol. 70. No. 6. P. 1103–1126.
- Wilson N. J., Messenger A. G., Leachman S. A., O'Toole E. A., Lane E. B., McLean W. H., Smith F. J. Keratin K6c Mutations Cause Focal Palmoplantar Keratoderma // J Invest Dermatol. 2010. No. 130. P. 425–429.
- Pigors M., Kiritsi D., Cobzaru C., Schwieger-Briel A., Suarez J., et al. TGM5mutations Impact Epidermal Differentiation in Acral Peeling Skin Syndrome // J Invest Dermatol. 2012. No. 132. P. 2422–2429.
- Pigors M., Schwieger-Briel A., Leppert J., Kiritsi D., Kohlhase J., Bruckner-Tuderman L. et al. Molecular Heterogeneity of Epidermolysis Bullosa Simplex: Contribution of EXPH5 Mutations // J Invest Dermatol. 2014. No.134. P. 842–845.
- Yuen W. Y., Pas H. H., Sinke R. J., Jonkman M. F. Junctional Epidermolysis Bullosa of Late Onset Explained by Mutations in COL17A1 // Br J Dermatol. 2011. No. 164. P. 1280–1284.

**REFERENCES**

- Kubanov A. A., Albanova V. I., Karamova A. E. et al. Prevalence of Hereditary Epidermolysis Bullosa in the Russian Federation // Vestnik dermatologii i venerologii. 2015. No. 3. P. 21–30. (In Russian).
- The Epidermolysis Hereditary Bullous // Orphanet Consumer Encyclopedia – First edition: Sept 2012. URL: www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/EpidermolyseBulleuseHereditaire-FRfrPub11387.pdf (accessed: 13.06.2020).
- Snarskaya E. S., Kriazheva S. S. et al. Vrozhdennyi distroficheskii giperplasticheskii bulleznii epidermoliz Kokkeina-Turena // Ros. zhurn. kozhnykh i venericheskikh boleznei. 2011. No. 5. P. 34–41. (In Russian).
- Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. et al. Inherited Epidermolysis Bullosa: Updated Recommendations on Diagnosis and Classification // J Am Acad Dermatol. 2014. No. 6. P. 1103–1126.
- Kotalevskaya Yu. Yu., Marycheva N. M. Bulleznii epidermoliz: osnovnye klinicheskie proiavleniya // Pediatriia. 2014. No. 4. P. 70–72. (In Russian).
- Kubanova A. A., Murashkin N. N. Osobennosti sovremenennogo techeniya i epidemiologiya bulleznogo epidermoliza v Krasnodarskom krae // Vestnik dermatologii i venerologii. 2011. No. 1. P. 59–65. (In Russian).
- Fine J. Inherited Epidermolysis Bullosa // Orphanet J Rare Dis. 2010. No. 5. P. 12. DOI 10.1186/1750-1172-5-12.
- Fine J. D. Epidermolysis Bullosa Registries and the Epidemiology of Epidermolysis Bullosa (EB) // Blistering Diseases. 2015. No. 1. P. 265–274. DOI 10.1007/978-3-662-45698-9\_22.
- Novikov P. V. Pravovye aspekty redkikh (orfannykh) zabolевaniy v Rossii i v mire // Meditsina. 2013. No. 4. P. 50–70. (In Russian).
- Federalnye klinicheskie rekommendatsii po vedeniu bolnykh vrozhdennym bulleznym epidermolizom. Moscow, 2015. 24 p. (In Russian).
- Rodin A. Yu., Serdiukova E. A., Shchava S. N. Neinfektsionnye bulleznii dermatozy. Volgograd: Izd-vo VolgGMU, 2013. 132 p. (In Russian).
- Kiritsi D., Pigors M., Tantcheva-Poor I., Wessel C., Arin M. J., Kohlhase J. et al. Epidermolysis Bullosa Simplex Ogna Revisited // J Invest Dermatol. 2013. No. 133. P. 270–273.
- Yuen W. Y., Pasmanik A., Stellingsma C., Jonkman M. F. Enamel Defects in Carriers of a Novel LAMA3 Mutation Underlying Epidermolysis Bullosa // Acta Derm Venereol. 2012. No. 92. P. 695–696.
- Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. J. et al. Inherited Epidermolysis Bullosa: Updated Recommendations on Diagnosis and Classification // J Am Acad Dermatol. 2014. Vol. 70. No. 6. P. 1103–1126.
- Wilson N. J., Messenger A. G., Leachman S. A., O'Toole E. A., Lane E. B., McLean W. H., Smith F. J. Keratin K6c Mutations Cause Focal Palmoplantar Keratoderma // J Invest Dermatol. 2010. No. 130. P. 425–429.
- Pigors M., Kiritsi D., Cobzaru C., Schwieger-Briel A., Suarez J., et al. TGM5mutations Impact Epidermal Differentiation in Acral Peeling Skin Syndrome // J Invest Dermatol. 2012. No. 132. P. 2422–2429.
- Pigors M., Schwieger-Briel A., Leppert J., Kiritsi D., Kohlhase J., Bruckner-Tuderman L. et al. Molecular Heterogeneity of Epidermolysis Bullosa Simplex: Contribution of EXPH5 Mutations // J Invest Dermatol. 2014. No.134. P. 842–845.
- Yuen W. Y., Pas H. H., Sinke R. J., Jonkman M. F. Junctional Epidermolysis Bullosa of Late Onset Explained by Mutations in COL17A1 // Br J Dermatol. 2011. No. 164. P. 1280–1284.

19. Natsuga K., Nishie W., Nishimura M. et al. Loss of Interaction between Plectin and Type XVII Collagen Results in Epidermolysis Bullosa Simplex // Human Mutation. 2017. No. 9. P. 1666–1670. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/humu.23344> (дата обращения: 13.06.2020).
20. Kamaguchi M., Iwata H., Ujiie H., Natsuga K., Nishie W., Kitagawa Y., Shimizu H. High Expression of Collagen XVII Compensates for its Depletion Induced by Pemphigoid IgG in the Oral Mucosa // Journal of Investigative Dermatology. 2018. No. 3. P. 1707–1715. DOI 10.1016/j.jid.2018.03.002.
21. Альбанова В. И., Гольченко В. А. Лечение буллезного эпидермолиза // Рос. журн. кожных и венерич. болезней. 2013. № 4. С. 21–24.
22. Сердюкова Е. А., Попов В. В. Лечение врожденного буллезного эпидермолиза у детей // Лекарств. вестн. 2016. Т. 10, № 4 (64). С. 43–47.
23. Goldschneider K. R., Good J., Harrop E. et al. Pain Care for Patients with Epidermolysis Bullosa: Best Care Practice Guidelines // BMC Medicine. 2014. No. 12. P. 178.
24. Fujita Y., Abe R., Inokuma D., Sasaki M., Hoshina D., Natsuga K. et al. Bone Marrow Transplantation Restores Epidermal Basement Membrane Protein Expression and Rescues Epidermolysis Bullosa Model Mic // Proc Natl Acad Sci USA. 2010. No. 107 (32). P. 14345–14350. DOI 10.1073/pnas.1000044107.
25. Tukaj S., Bieber K., Witte M. et al. Calcitriol Treatment Ameliorates Inflammation and Blistering in Mouse Models of Epidermolysis Bullosa Acquisita // Journal of Investigative Dermatology. 2018. Vol. 138, P. 301–309. DOI 10.1016/j.jid.2017.09.009.
19. Natsuga K., Nishie W., Nishimura M. et al. Loss of Interaction between Plectin and Type XVII Collagen Results in Epidermolysis Bullosa Simplex // Human Mutation. 2017. No. 9. P. 1666–1670. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/humu.23344> (accessed: 13.06.2020).
20. Kamaguchi M., Iwata H., Ujiie H., Natsuga K., Nishie W., Kitagawa Y., Shimizu H. High Expression of Collagen XVII Compensates for its Depletion Induced by Pemphigoid IgG in the Oral Mucosa // Journal of Investigative Dermatology. 2018. No. 3. P. 1707–1715. DOI 10.1016/j.jid.2018.03.002.
21. Albanova V. I., Golchenko V. A. Lechenie bulleznogo epidermoliza // Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei. 2013. No. 4. P. 21–24. (In Russian).
22. Serdyukova E. A., Popov V. V. Lechenie vrozhdennogo bulleznogo epidermoliza u detei // Lekarstvennyi vestnik. 2016. Vol. 10, No. 4 (64). P. 43–47. (In Russian).
23. Goldschneider K. R., Good J., Harrop E. et al. Pain Care for Patients with Epidermolysis Bullosa: Best Care Practice Guidelines // BMC Medicine. 2014. No. 12. P. 178.
24. Fujita Y., Abe R., Inokuma D., Sasaki M., Hoshina D., Natsuga K. et al. Bone Marrow Transplantation Restores Epidermal Basement Membrane Protein Expression and Rescues Epidermolysis Bullosa Model Mic // Proc Natl Acad Sci USA. 2010. No. 107 (32). P. 14345–14350. DOI 10.1073/pnas.1000044107.
25. Tukaj S., Bieber K., Witte M. et al. Calcitriol Treatment Ameliorates Inflammation and Blistering in Mouse Models of Epidermolysis Bullosa Acquisita // Journal of Investigative Dermatology. 2018. Vol. 138, P. 301–309. DOI 10.1016/j.jid.2017.09.009.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ**

**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 AUTHOR**

**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