

# ВЕСТНИК СУРГУ • МЕДИЦИНА

Научно-практический  
рецензируемый журнал



Учредитель и издатель:

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

Издается с мая 2008 г.

Выпускается 4 раза в год.

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

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

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007.

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

Свидетельство ПИ № ФС 77-76747 от 06.09.2019.

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Переводчик

Бенская М. О.

Выпускающий редактор

Аширова А. В.

Редактор

Манаева Л. И.

Адрес редакции:

628412, г. Сургут,

ул. Энергетиков, 22.

Тел.: +7 (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](mailto: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](mailto:surgut@pm-tipograf.ru)

Дата выхода в свет 21.12.2020. Формат 60 × 84/8.

Усл. печ. л. 6,97. Уч. изд. л. 6,5.

Тираж 1000 экз. Заказ № 403. Цена свободная.

Подписной индекс Объединенного каталога

«Пресса России» – 15133.

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

Журнал включен в базу данных РИНЦ

(лицензионный договор с Научной электронной библиотекой № 572-09/2013).

При перепечатке ссылка

на «Вестник СурГУ. Медицина» обязательна.

© «Вестник СурГУ. Медицина»

© Коллектив авторов

## Редакционный совет:

Батрашов В. А. –

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

Голева О. П. –

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

Горбач Н. А. –

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

Гудымович В. Г. –

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

Дворянский С. А. –

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

Дергилев А. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, 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);

Досагаамбетова 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 № FS 17-0690 dt. 16.05.2007.**

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

**Certificate PI № FS 77-76747 dt. 06.09.2019.**

## Chief Editor

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

## Deputy Chief Editor

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

## Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Translator

**Benskaya M. O.**

## Publishing Editor

**Ashirova A. V.**

## Editor

**Manaeva L. I.**

## Editorial Board Address:

ul. Energetikov 22, Surgut, 628412.

Tel.: +7 (3462) 76-30-50

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

For manuscript guidelines, please visit

<https://surgumed.elpub.ru>

## Layout:

LLC Pechatnymir Surgut

ul. Mayakovskogo 14, 628400, Surgut

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

E-mail: surgut@pm-tipograf.ru

## Printed by:

LLC Pechatnymir Surgut

ul. Mayakovskogo 14, 628400, Surgut

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

e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Release date: 21.12.2020. 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 Russian  
Federation, 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 Sciences.

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

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

© Vestnik SurGU. Medicina

© The authors

## Editorial Council:

**Batrashov V. A.** –

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

**Goleva O. P.** –

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

**Gorbach N. A.** –

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

**Gudymovich V. G.** –

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

**Dvoryansky S. A.** –

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

**Dergilev A. P.** –

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

**Dolgikh V. T.** –

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

**Dorovskikh G. N.** –

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

**Dosmagambetova R. S.** –

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

**Zemlyanoy V. P.** –

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

**Kazachkov E. L.** –

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

**Karacheva Yu. V.** –

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

**Kovtun O. P.** –

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

**Kondratyeva Yu. S.** –

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

**Krasnov V. V.** –

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

### **Editorial Council:**

<b>Linchak R. M. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Deputy Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow);</i>
<b>Lukushkina E. F. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Nizhny Novgorod);</i>
<b>Mizernitsky Yu. L. –</b>	<i>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);</i>
<b>Nadeev A. P. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk);</i>
<b>Otarbaev N. K. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Republic Air Ambulance Center, Ministry of Health and Social Development, Republic of Kazakhstan (Astana, Kazakhstan);</i>
<b>Petrovsky F. I. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Clinical Immunology Course, Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Khanty-Mansiysk);</i>
<b>Proshina L. G. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Human Morphology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod);</i>
<b>Sidorchuk L. P. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Family Medicine, Bukovina State Medical University (Chernivtsi, Ukraine);</i>
<b>Stoiko Yu. M. –</b>	<i>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);</i>
<b>Tarakanov I. A. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Biology), Professor, Leading Researcher, General Cardiorespiratory System Pathology Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow);</i>
<b>Tuleutaeu E. V. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics, University Medical Center Corporate Foundation Office, National Research Center for Maternity and Childhood (Astana, Kazakhstan);</i>
<b>Fedonyuk L. Ya. –</b>	<i>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);</i>
<b>Tsarkova S. A. –</b>	<i>Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics FPK and PP, Urals State Medical Academy, Russian Public Health Ministry (Yekaterinburg).</i>

## СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА .....7

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

### Обзор литературы

*С. А. Черепанова, В. В. Мещеряков*  
ВЛИЯНИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ  
НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ .....8

*А. С. Симонов, Р. С. Пестерев,  
О. В. Леонов, А. В. Ершов*  
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
3D-ЛАПАРОСКОПИИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ .....12

### Оригинальные исследования

*Ю. А. Петров, А. Д. Купина*  
ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: СТАРАЯ ПРОБЛЕМА –  
НОВЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ .....18

*И. М. Воротников, В. А. Разин,  
И. М. Ламзин, М. Э. Хапман*  
АНЕМИЯ У ДОНОРОВ, ЧАСТО СДАЮЩИХ КРОВЬ .....24

*Е. В. Бондаренко, О. А. Ефремова, Л. А. Камышникова,  
М. А. Гайворонская, Ю. С. Павлова*  
РИСК РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ  
ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ,  
И ИХ ОТНОШЕНИЕ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ .....28

*Ю. С. Рафикова, Е. В. Михалев, Т. В. Саприна,  
М. А. Подпорина, Е. В. Лошкова, В. А. Желев*  
ВЗАИМОСВЯЗЬ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО  
СИНДРОМА С ПИЩЕВЫМ ПОВЕДЕНИЕМ У ПОДРОСТКОВ,  
РОДИВШИХСЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО .....35

*Е. А. Гашина, С. Н. Жойдик, Н. В. Голованова*  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СКАРЛАТИНЫ  
У ДЕТЕЙ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА  
ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ СТРЕПТАТЕСТ .....46

*Ю. С. Ковалева, А. А. Ведлер,  
Е. А. Субботин, Г. В. Грибова*  
ПСОРИАТИЧЕСКАЯ ОНИХОДИСТРОФИЯ  
КАК МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ПСОРИАЗА  
И СОПУТСТВУЮЩЕЙ КОМОРБИДНОСТИ .....51

### Клинический случай

*С. В. Долгий, О. В. Сафонова,  
Р. Р. Сулейманов, И. А. Урванцева*  
ОБЗОР СЛУЧАЕВ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ  
С ПОРАЖЕНИЕМ СТВОЛА МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА  
И ПОВЫШЕННЫМ ЛАКТАТОМ ПО ДАННЫМ  
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ .....58

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

### Обзор литературы

*М. В. Павлова, Н. И. Тапильская*  
ПРОБЛЕМА ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ В ЦИКЛАХ  
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ..... 63

## CONTENTS

EDITORIAL .....7

## CLINICAL MEDICINE

### Reviews

*S. A. Cherepanova, V. V. Meshcheryakov*  
INFLUENCE OF PSYCHOSOCIAL CHARACTERISTICS  
ON THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN ....8

*A. S. Simonov, R. S. Pesterev,  
O. V. Leonov, A. V. Ershov*  
PROSPECTS FOR THE USE OF 3D LAPAROSCOPIC SURGERY  
FOR COLORECTAL CANCER .....12

### Original Research

*Yu. A. Petrov, A. D. Kupina*  
CHRONIC ENDOMETRITIS:  
THE OLD PROBLEM AND NEW SOLUTIONS .....18

*I. M. Vorotnikov, V. A. Razin,  
I. M. Lamzin, M. E. Khapman*  
ANEMIA IN FREQUENT BLOOD DONORS .....24

*E. V. Bondarenko, O. A. Efremova, L. A. Kamyshnikova,  
M. A. Gaivoronskaya, Yu. S. Pavlova*  
RISK OF DEVELOPMENT OF THROMBOEMBOLIC  
COMPLICATIONS IN PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE  
AND ATRIAL FIBRILLATION, AND THEIR OPINION  
ON ANTICOAGULANT THERAPY .....28

*Yu. S. Rafikova, E. V. Mikhalev, T. V. Saprina,  
M. A. Podporina, E. V. Loshkova, V. A. Zhelev*  
CONNECTION BETWEEN METABOLIC SYNDROME  
COMPONENTS AND EATING BEHAVIOR  
IN ADOLESCENTS BORN PREMATURELY .....35

*E. A. Gashina, S. N. Joidik, N. V. Golovanova*  
FEATURES OF SCARLET FEVER IN CHILDREN  
AND EXPERIENCE OF APPLICATION  
OF STREPTATEST SYSTEM .....46

*Yu. S. Kovalyova, A. A. Vedler,  
E. A. Subbotin, G. V. Gribova*  
PSORIATIC ONYCHODYSTROPHY  
AS A MARKER OF PSORIASIS SEVERITY  
AND CONCOMITANT COMORBIDITY .....51

### Clinical Case

*S. V. Dolgiy, O. V. Safonova,  
R. R. Suleimanov, I. A. Urvantseva*  
REVIEW OF LEUKOENCEPHALOPATHY CASES  
INVOLVING BRAINSTEM, SPINAL CORD  
AND ELEVATED LACTATE LEVELS  
AFTER MAGNETIC RESONANCE IMAGING .....58

## LIFE SCIENCES

### Reviews

*M. V. Pavlova, N. I. Tapilskaya*  
THE PROBLEM OF THIN ENDOMETRIUM  
IN THE IN VITRO FERTILIZATION CYCLES .....63

## СОДЕРЖАНИЕ

### Оригинальные исследования

*Н. А. Шмакова, И. Н. Кононова,  
Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова*  
ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО  
МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ  
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ  
ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА .....68

*К. В. Комзин, А. А. Стрекаловская, П. Г. Петрова,  
С. С. Паршина, С. Н. Самсонов*  
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НАЛИЧИЯ ПОЛИМОРФИЗМА  
AGT 521 C > T, СОПРЯЖЕННОГО С АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ  
К ГЕЛИОГЕОФИЗИЧЕСКИМ ВОЗМУЩЕНИЯМ .....74

### Экспериментальное исследование

*А. Р. Асанов, В. Т. Долгих, А. М. Голубев,  
И. А. Рыжков, А. В. Ершов, А. Ю. Дубенский*  
ПОВРЕЖДЕНИЕ СЕРДЦА БАКЛОФЕНОМ .....80

*Е. В. Бубович, В. В. Дарвин,  
О. Н. Старцева, С. Н. Нохрина*  
РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ  
ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....87

## CONTENTS

### Original Research

*N. A. Shmakova, I. N. Kononova,  
G. N. Chistyakova, I. I. Remizova*  
PECULIARITIES OF LOCAL IMMUNE  
MICROENVIRONMENT IN CERVICAL  
INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA ASSOCIATED  
WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS .....68

*K. V. Komzin, A. A. Strekalovskaya, P. G. Petrova,  
S. S. Parshina, S. N. Samsonov*  
EFFECTS ASSESSMENT OF AGT 521 C > T  
POLYMORPHISM ASSOCIATED  
WITH ARTERIAL HYPERTENSION ON SENSITIVITY  
TO HELIOGEOPHYSICAL DISTURBANCES .....74

### Experimental Research

*A. R. Asanov, V. T. Dolgikh, A. M. Golubev,  
I. A. Rizhkov, A. V. Ershov, A. Yu. Dubenskiy*  
HEART DAMAGE CAUSED BY BACLOFEN .....80

*E. V. Bubovich, V. V. Darvin,  
O. N. Startseva, S. N. Nokhrina*  
ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION  
IN PATHOGENESIS OF ENTERAL INSUFFICIENCY .....87



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

В очередной раз приветствую вас, дорогие читатели, и представляю 46-й выпуск журнала. Стремительно меняется палитра нашей профессиональной жизни, наблюдаются большие перемены в медицинской практике, внедряются новые диагностические и лечебные технологии. Этот процесс неразрывно связан с развитием различных областей научной медицины (анестезиологии, акушерства и гинекологии, хирургии и др.), поскольку без фундаментальных исследований невозможен прогресс в клинической практике. Накопление и осмысление новых данных на каждом этапе развития – условия, благодаря которым движутся вперед наука и практика. Надеемся, что каждая тема, рассматриваемая в журнале, будет способствовать созданию профессионального информационного пространства, трансляции новых знаний, накоплению опыта и совершенствованию умений.

По традиции раздел «Клиническая медицина» открывают обзоры научной литературы наших коллег: один из них посвящен оценке влияния психосоматического фактора на течение бронхиальной астмы у детей (Сургут), а второй – перспективам использования 3D-лапароскопической методики при колоректальном раке (Омск, Москва). Далее авторами из Ростова-на-Дону проанализирована давняя проблема лечения хронического эндометрита и описаны современные методы ее решения. Увеличение количества доноров крови – важная и социально значимая задача для здравоохранения. Коллеги из Ульяновска провели исследование о развитии анемии у доноров, часто сдающих кровь, и представили его результаты для опубликования.

В этом номере журнала затронуты и другие серьезные темы: вопросы партисипативной медицины – позиция пациентов, перенесших тяжелую сердечно-сосудистую патологию, и их отношение к антикоагулянтной терапии (Белгород); метаболический синдром при нарушении пищевого поведения у подростков, родившихся преждевременно (Томск); особенности течения скарлатины у детей (Омск); псориаз как маркер тяжести псориаза и сопутствующей коморбидности (Барнаул). Завершает раздел клинической медицины описание редких клинических случаев лейкоэнцефалопатии с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом, диагностированных с помощью магнитно-резонансной томографии (Сургут).

В разделе «Медико-биологические науки» опубликован обзор научной литературы коллег из Санкт-Петербурга о проблеме тонкого эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения. Коллективом



авторов из Екатеринбурга предложена дискуссионная тема: оценка локального иммунного микроокружения при CIN, ассоциированной с вирусом папилломы человека. В другом оригинальном исследовании учеными из Якутска и Саратова представлены результаты оценки носительства полиморфизма гена AGT 521 C > T, сопряженного с артериальной гипертензией, и его влияния на чувствительность к гелиогеофизическим возмущениям. Завершают номер два экспериментальных исследования: о повреждении сердца баклофеном (Москва) и роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе энтеральной недостаточности (Сургут, Лангепас).

В заключение выражаю 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,  
БУ ВО «Сургутский государственный университет»

# ВЛИЯНИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

С. А. Черепанова, В. В. Мещеряков

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель** – проанализировать научную литературу, посвященную влиянию психосоциальных факторов на течение бронхиальной астмы у детей. **Материал и методы.** Изучены публикации зарубежных и отечественных авторов, обзоры рандомизированных контролируемых исследований из различных источников, включая платформы PubMed, КиберЛенинка, eLIBRARY.RU и др. Глубина поиска составила 10 лет. Литературный поиск проведен по следующим ключевым словам: бронхиальная астма, дети, психосоциальные факторы, приверженность к лечению. **Результаты.** Бронхиальная астма – заболевание, возникающее под действием множества взаимосвязанных факторов. В литературном обзоре представлены исследования, доказывающие взаимосвязь между психологическими особенностями ребенка, социальным статусом его семьи и тяжестью заболевания. Обоснована необходимость исследования комплексного влияния психосоциальных факторов на приверженность к терапии и уровень контроля над заболеванием.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, психосоциальные факторы, приверженность к лечению.

**Шифр специальности:** 14.01.08 Педиатрия.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) относится к наиболее распространенным хроническим заболеваниям, входящим в первую тройку причин инвалидности и смертности, и занимает второе место по распространенности среди заболеваний органов дыхания после хронической обструктивной болезни легких. Численность пациентов, страдающих данной патологией, в мире достигает 300 млн человек, а в структуре хронических заболеваний детского возраста удельный вес БА составляет от 8 до 35 %, и это число с каждым годом возрастает [1]. Согласно последним

эпидемиологическим данным распространенность БА в России среди взрослого населения составляет 6,9 %, среди детского – около 10 % [2]. Все это ставит БА на лидирующую позицию среди значимых проблем мирового здравоохранения.

Согласно современным представлениям БА относится к группе гетерогенных заболеваний, характеризующихся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируются по времени и интенсив-

## INFLUENCE OF PSYCHOSOCIAL CHARACTERISTICS ON THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

S. A. Cherepanova, V. V. Meshcheryakov

Surgut State University, Surgut, Russia

**The study aims** to review scientific literature on the influence of psychosocial characteristics on the course of bronchial asthma in children. **Material and methods.** We studied publications of foreign and Russian authors, reviews of randomized controlled trials from various sources of scientific literature, including PubMed, CyberLeninka, eLIBRARY.RU, and others. The depth of the search is ten years. The literature search is carried out using the keywords: bronchial asthma, children, psychosocial characteristics, adherence to treatment. **Results.** Bronchial asthma is a disease that occurs under the influence of many interrelated factors. The literature review presents studies that prove the relationship between the psychological characteristics of a child, the social status of the family, and the severity of the disease. The need to study the complex influence of psychosocial characteristics on adherence to therapy and the level of control over the disease is substantiated.

**Keywords:** bronchial asthma, children, psychosocial characteristics, adherence to treatment.

**Code:** 14.01.08 Pediatrics.

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



ности и проявляются вместе с обратимой бронхиальной обструкцией [2].

Несмотря на то, что существует множество эффективных фармацевтических средств, способных обеспечить больному БА хорошее качество жизни с минимальными рисками, часть больных (около 20–30 %) не отвечают на традиционную терапию. Это связано с большим количеством факторов, влияющих на течение БА, а также с многообразием фенотипов самого заболевания. Вследствие этого лечение пациентов должно быть комплексным и персонализированным, включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы терапии.

Нерегулярное лечение способствует неконтролируемому течению заболевания, а значит, его прогрессу и развитию осложнений, снижению качества и сокращению продолжительности жизни. Согласно последним статистическим данным обращаемости за медицинской помощью, 20–30 % больных БА нуждались в госпитализации в специализированные отделения, около 4–7 % – в отделения реанимации и интенсивной терапии. В случае проведения ИВЛ летальность среди пациентов достигает 7 % [3].

Регулярная базисная противовоспалительная терапия БА невозможна без наличия мотивации ребенка и его матери на ее выполнение. Во многом это зависит от психологических особенностей как ребенка, так и матери. Прогноз для выздоровления и жизни накладывает свой отпечаток на психологические особенности пациентов и их родителей, что не может не отразиться на взаимодействии «врач – пациент». Низкий уровень приверженности к лечению может быть причиной неэффективности терапии заболевания. Социальные условия через комплекс предрасполагающих пусковых моментов, особенностей формирования атопического заболевания и отягощенного сопутствующего фона оказывают опосредованное влияние на клиническую картину и уровень контроля БА. Однако причины этого недостаточно изучены.

**Цель** – провести анализ научной литературы, посвященной влиянию психосоциальных факторов на течение БА у детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены публикации зарубежных и отечественных авторов, обзоры рандомизированных контролируемых исследований из различных источников научной литературы, включая платформы PubMed, КиберЛенинка, eLIBRARY.RU и др. Глубина поиска составила 10 лет. Литературный поиск проведен по следующим ключевым словам: бронхиальная астма, дети, психосоциальные факторы, приверженность к лечению.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стоит рассматривать БА как заболевание, возникающее в результате действия большого количества разнообразных предрасполагающих и повреждающих факторов, подразделяемых на две основные группы: внутренние (неконтролируемые) и внешние (контролируемые). Доказательства влияния загрязнения окружающей среды на развитие БА остаются пока противоречивыми. Наиболее актуальным вопросом современной медицины является участие психосоциальных факторов в происхождении БА, их влияние на особенности ее течения и исход. Человек как биопсихосоциальное существо способен

выразить свое состояние, поэтому и обследовать его необходимо комплексно, с физиологической и психической стороны [1].

**БА как психосоматическое заболевание.** БА – классический пример психосоматического заболевания. Любые нарушения соматической сферы обусловлены индивидуальными психологическими особенностями человека, связаны с его способами реагирования на внутриличностный конфликт [1]. Большое число зарубежных исследователей выдвигали гипотезы о реципрокных отношениях между аллергией и психологическим статусом, а также о возможности маскировки эмоциями действий других этиологических факторов [4].

Исследование черт личности больного БА школьника в зависимости от степени тяжести болезни, выполненное А. Ю. Нагорновой, О. С. Прилепских [5], показало, что в целом у детей с БА имеют место сниженная самооценка, повышенная тревожность и психастеничность, у них сильнее выражены истероидно-демонстративные черты.

Большой вклад в формирование психосоматических расстройств в детском возрасте вносят нарушения внутрисемейных отношений. Так, выделяют «шунтовой» вариант БА, когда приступ астмы возникает как разрядка напряжения при конфликтной ситуации в семье, что в дальнейшем оказывает негативное влияние на развитие и формирование личности ребенка, нарушает его адаптацию к условиям окружающей среды [6].

В семьях, воспитывающих детей с психосоматическими заболеваниями, в 58 % случаев наблюдается дисгармоничный тип воспитания, в 63 % – установлены нарушения в системе «мать – дитя» [7]. У детей из неполных семей в три раза чаще возникали обострения БА.

Анализ данных, полученных в исследовании И. И. Мамайчук и Е. Ю. Галицыной [8], показал, что тяжесть заболевания ребенка на достоверном уровне коррелирует с неадаптивными защитными механизмами у матерей: с установками «ощущение самопожертвования» и «исключение внутрисемейного влияния», с показателем «фобия утраты».

В определенных фазах течения БА нервно-психический механизм патогенеза становится ведущим, и тогда психотерапия остается единственным методом в комплексе реабилитационных мероприятий. Как правило, это личностно-ориентированная психотерапия с включением методов и приемов когнитивной, когнитивно-поведенческой, телесно-ориентированной терапии с интеграцией метода биологической обратной связи [3, 9]. В исследованиях ряда авторов установлены улучшения психоэмоционального статуса подростка, отмечено формирование более рациональных способов реагирования в ситуациях фрустрации и видов психологической защиты в результате проведения психокоррекционных мероприятий [7, 8, 10]. Совместные занятия больного ребенка и его матери в астма-школе повышают уровень их знаний о заболевании, что способствует повышению качества жизни таких детей, установлению доверительных отношений между пациентом и врачом, повышению комплаенса и, как следствие, установлению контроля над заболеванием.

**Социальные аспекты БА у детей.** Уровень дохода сказывается и на микроклимате в семье, и на пита-

нии детей. Проживание в неблагоприятных жилищных условиях (сырые холодные квартиры, комнаты в общежитии, наличие плесени на стенах, старые ветхие дома) обуславливает тяжелое течение БА почти у 50 % детей. Имеются данные о том, что специфичным (95 %) для частых обострений астмы и утяжеления состояния являлось постоянное воздействие на сенсibilизированный организм грибов рода *Penicillium*. Скопление ковров и матрасов в квартире приводит к экспозиции домашней пыли и клещевых аллергенов, которые, согласно исследованиям Н. А. Ильенковой и И. В. Черепановой [11], обнаруживаются у 24,5 % больных БА и являются триггером для развития обострения заболевания у 85 % пациентов.

Недостаточное питание со сниженным содержанием микро- и макроэлементов, витаминов (витамина Д и фолиевой кислоты) достоверно оказывает влияние и на формирование БА, и на ее течение [12].

Доказано неблагоприятное воздействие на дыхательные пути ребенка активного и пассивного курения в пре- и постнатальный период развития. Табачный дым содержит около 4 500 веществ, часть которых оказывает прямое токсическое и раздражающее действие на слизистую оболочку респираторного тракта, приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и формированию вторичной бронхиальной гиперреактивности, высвобождению медиаторов воспаления и снижению содержания секреторного IgA. Воздействие табачного дыма при курении родителей при детях является у каждого второго ребенка с тяжелым течением БА. Риск возникновения обострения астмы у ребенка на фоне пассивного курения составляет порядка 20 %. Как правило, в дальнейшем это влечет появление табакокурения и у самого ребенка, особенно в подростковом периоде, что еще сильнее усложняет контроль над заболеванием [11, 13].

**Психосоциальные факторы и приверженность к терапии БА у детей.** Актуальной становится проблема медикаментозного лечения таких пациентов. Главной целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием, улучшение качества жизни, снижение уровня инвалидности и смертности. Психосоциальные факторы напрямую влияют на приверженность к терапии БА, а значит, и на уровень контроля над заболеванием. Включение болезни в мотивационную структуру всех членов семьи, формирование соответствующих убеждений приводят, как следствие, к приверженности к лечению [10]. Привитые в детстве навыки повлияют на отношение пациента к любой терапии и в зрелом возрасте.

По данным исследований, около 50 % детей и взрослых не в состоянии полноценно выполнить рекомендации врача: пропуск приема препарата по причинам «забыл» или «не захотел» является распространенным среди пациентов детского возраста. При этом низкий уровень приверженности к лечению при БА означает избыточное использование препаратов «скорой помощи» (бета 2-агонистов короткого действия) и недостаточный прием препаратов базисной терапии [14].

Разработано множество методологических подходов к улучшению приверженности к лечению при БА: управляемое самоведение (специальные программы); обучение; разработка письменного индивидуального плана; определение психологического статуса ребенка и матери [15–16]. Все это легло в основу образовательных программ астма-школ и психокоррекционных мероприятий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма – это мультифакториальное заболевание, течение, лечение и исход которого будут зависеть от уровня комплексного персонализированного подхода к обследованию и лечению данных больных. Обзор литературы показал, что множество авторов признают влияние психологических и социальных факторов на течение заболевания. В настоящее время большинство исследований направлены на решение вопросов повышения у пациентов приверженности к лечению с позиции персонализированного подхода с оценкой личностных и психологических особенностей.

Оценка социальных факторов способствует выделению групп риска развития тяжелого течения БА, их тщательному медицинскому наблюдению и своевременному проведению необходимых профилактических мероприятий.

При этом отсутствуют научные исследования о причинно-следственных связях между уровнем мотивации не только ребенка, но и его матери на выполнение назначенного врачом лечения, их ситуативной и личностной тревожностью, комплаенсом, тяжестью течения заболевания и качеством жизни пациентов.

Представляется важной оценка предикторной значимости сочетанного влияния различных психосоциальных факторов на уровень приверженности к терапии и контроль над заболеванием. Это позволит выделить группу риска по неконтролируемому течению БА с исходом в ее тяжелую форму.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. 211 p. URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-wms.pdf) (дата обращения: 13.09.2020).
2. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей. М.: Мед. информ. агентство, 2015. С. 10–13.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей»: стратегия лечения и профилактика. 5-е изд., перераб и доп. М.: Оригинал-макет, 2017, 160 с.
4. Галицына Е. Ю. Особенности личности и психологической защиты детей, страдающих бронхиальной астмой // Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. 2015. № 4. С. 163–172.

## REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. 211 p. URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-wms.pdf) (accessed: 13.09.2020).
2. Balabolkin I. I. Bronkhialnaia astma u detei. Moscow : Med. inform. agentstvo, 2015. P. 10–13. (In Russian).
3. Natsionalnaia programma "Bronkhialnaia astma u detei": strategiiia lecheniia i profilaktika. 5th ed., rev. Moscow : Original-maket, 2017, 160 p. (In Russian).
4. Galitsyna E. Yu. Features of Personality and Psychological Protection of Children Suffering from Bronchial Asthma // Bulletin of the Saint Petersburg University. 2015. No. 4. P. 163–172. (In Russian).

5. Нагорнова А. Ю., Прилепских О. С. Исследование характерологических особенностей детей, больных бронхиальной астмой // Современ. проблемы науки и образования. 2012. № 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7596> (дата обращения: 13.09.2020).
6. Галицына Е. Ю. Особенности семейного функционирования в семьях детей, страдающих бронхиальной астмой различной степени тяжести // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2016. Т. 23, № 3. С. 44–46.
7. Дракина С. А., Перевощикова Н. К., Торочкина Г. П. Роль детско-родительских отношений в формировании психосоматических расстройств // Мать и Дитя в Кузбассе. 2016. № 1. С. 27–32.
8. Мамайчук И. И., Галицына Е. Ю. Особенности детско-родительских отношений в семьях детей, страдающих БА, и основные направления семейной психологической коррекции // Вестн. Ленинград. гос. ун-та им. А. С. Пушкина. 2016. С. 111–121.
9. Bärnes C. B., Ulrik Ch. S. Asthma and Adherence to Inhaled Corticosteroids: Current Status and Future Perspectives // Respiratory Care. 2015. Vol. 60. P. 455–468.
10. Кривоногова Т. С., Шемякина Т. А., Бабикова Ю. А., Гаврилова А. Н. Психосоматические соотношения при бронхиальной астме у детей // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, № 5. С. 509–512.
11. Ильенкова Н. А., Черепанова И. В. Влияние факторов риска на формирование бронхиальной астмы у детей // Сиб. мед. журн. Иркутск. 2015. № 2. С. 16–20.
12. Купаев В. И., Горемыкина М. С., Сазонова О. В. Диета и бронхиальная астма, роль витаминной недостаточности в контроле заболевания // Практич. медицина. 2016. № 3. С. 18–21.
13. Лаврова О. В., Дымарская Ю. Р. Бронхиальная астма у детей: факторы предрасположенности // Практич. пульмонология. 2015. № 2. С. 5–6.
14. Новик Г. А., Вишнева Е. А., Намазова-Баранова Л. С. Приверженность: роль в достижении контроля над бронхиальной астмой у детей // Педиатрич. фармакология. 2015. Т. 2, № 2. С. 190–196.
15. Нагаткина О. В., Купаев В. И. Приверженность лечению БА: состояние проблемы и что с этим делать // Астма и аллергии. № 3. 2016. С. 3–5.
16. Ненасшева Н. М. Приверженность больных бронхиальной астмой лечению // Практическая пульмонология. 2014. № 4. С. 2–9.
5. Nagornova A. Yu., Prilepskih O. S. Research of Characterological Features of Children with Bronchial Asthma // Modern Problems of Science and Education. 2012. No. 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7596> (accessed: 13.09.2020). (In Russian).
6. Galitsyna E. Yu. Features of Family Functioning in Families of Children Suffering from Bronchial Asthma of Varying Severity // Scientific Notes of SPBSMU Named after Academician I. P. Pavlov. 2016. Vol. 23, No. 3. P. 44–46. (In Russian).
7. Drakina S. A., Perevoshchikova N. K., Torochkina G. P. the Role of Child-parent Relationships in the Formation of Psychosomatic Disorders // Mother and Child in Kuzbass. 2016. No. 1. P. 27–32. (In Russian).
8. Mamaichuk I. I., Galitsin E. Y. Features of Parent-child Relationships in Families of Children with BA, and Main Directions of Family Psychological Correction // Bulletin of the Leningrad state University named after A. S. Pushkin. 2016. P. 111–121. (In Russian).
9. Bärnes C. B., Ulrik Ch. S. Asthma and Adherence to Inhaled Corticosteroids: Current Status and Future Perspectives // Respiratory Care. 2015. Vol. 60. P. 455–468.
10. Krivonogova T. S., Shemyakina T. A., Babikova Yu. A., Gavrilova A. N. Psychosomatic relationships in children with bronchial asthma // Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. 2015. Vol. 70, No. 5. P. 509–512. (In Russian).
11. Ilyenkova N. A., Cherepanova I. V. Influence of Risk Factors on the Formation of Bronchial Asthma in Children // Siberian Medical Journal. Irkutsk. 2015. No. 2. P. 16–20. (In Russian).
12. Kupaev V. I., Goremykina M. S., Sazonova O. V. Diet and Bronchial Asthma, the Role of Vitamin Deficiency in Disease Control // Practical Medicine. 2016. No. 3. P. 18–21. (In Russian).
13. Lavrova O. V., Dymarskaya Yu. R. Bronchial Asthma in Children: Predisposition Factors // Practical Pulmonology. 2015. No. 2. P. 5–6. (In Russian).
14. Novik G. A., Vishneva E. A., Namazova-Baranova L. S. Priverezhenost: Role in Achieving Control of Bronchial Asthma in Children // Pediatric Pharmacology. 2015. Vol. 2. No. 2. P. 190–196. (In Russian).
15. Nagatkina O. V., Kupaev V. I. Adherence to BA Treatment: State of the Problem and What to Do with It // Asthma and Allergies. 2016. No. 3. P. 3–5. (In Russian).
16. Nenasheva N. M. Adherence of Patients with Bronchial Asthma to Treatment // Practical Pulmonology. 2014. No. 4. P. 2–9. (In Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Черепанова Светлана Александровна** – аспирант кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: sveta.153@mail.ru

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

E-mail: maryvitaly@yandex.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Svetlana A. Cherepanova** – Postgraduate, Children's Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: sveta.153@mail.ru

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

E-mail: maryvitaly@yandex.ru

# ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 3D-ЛАПАРОСКОПИИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

А. С. Симонов<sup>1</sup>, Р. С. Пестерев<sup>1</sup>, О. В. Леонов<sup>1,2</sup>, А. В. Ершов<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Клинический онкологический диспансер, Омск, Россия

<sup>2</sup> Сибирский государственный университет физической культуры и спорта, Омск, Россия

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

**Цель** – провести анализ современной научной литературы, посвященной использованию трехмерной лапароскопии при лечении колоректального рака. **Материал и методы.** В ходе работы проводился поиск литературы в базах данных MEDLINE, PubMed, eLIBRARY.RU и РИНЦ по следующим ключевым словам: колоректальный рак, трехмерная лапароскопия, оперативное лечение. Глубина поиска составила 10 лет. **Результаты.** Несмотря на перспективность и явные преимущества трехмерной лапароскопии при лечении колоректального рака, в современной литературе содержатся немногочисленные и разрозненные данные, что требует дальнейшего изучения вопроса.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, трехмерная лапароскопия, оперативное лечение.

**Шифр специальности:** 14.01.17 Хирургия.

**Автор для переписки:** Симонов Артем Сергеевич, e-mail: artemf11@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Эффективность лечения онкологических заболеваний остается актуальной проблемой современной медицины [1–3]. Внимание к данной патологии обусловлено высоким уровнем заболеваемости и смертности, а также сложностью определения факторов риска и организационно-медицинских детерминант [2]. Современная статистика свидетельствует о высокой летальности в мире от онкологических заболева-

ний, составляющей 8,2 млн человек в год. В структуре общей смертности летальность по причине злокачественных новообразований составляет порядка 14 % [3].

По данным К. J. Foreman et al. [4], непосредственной причиной смерти в США и других развитых странах в 25 % случаев являются злокачественные опухоли. Необходимо также отметить экономический аспект

## PROSPECTS FOR THE USE OF 3D LAPAROSCOPIC SURGERY FOR COLORECTAL CANCER

A. S. Simonov<sup>1</sup>, R. S. Pesterev<sup>1</sup>, O. V. Leonov<sup>1,2</sup>, A. V. Ershov<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Clinical Oncologic Dispensary, Omsk, Russia

<sup>2</sup> Siberian State University of Physical Education and Sport, Omsk, Russia

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

<sup>4</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

**The study aims** to analyze modern scientific literature on the use of three-dimensional laparoscopy in the treatment of colorectal cancer. **Material and methods.** In the course of the work, a literature search in the databases MEDLINE, PubMed, eLIBRARY.RU, and RSCI is carried out using the keywords: colorectal cancer, three-dimensional laparoscopy, surgical treatment. The search depth is ten years. **Results.** Despite the promising outlook and distinct advantages of three-dimensional laparoscopy in the treatment of colorectal cancer, modern literature contains few and scattered data, which requires further study of this issue.

**Keywords:** colorectal cancer, three-dimensional laparoscopy, surgical treatment.

**Code:** 14.01.17 Surgery.

**Corresponding Author:** Artem S. Simonov, e-mail: artemf11@mail.ru



проблемы и огромные затраты государств, связанные с онкологической патологией. Согласно анализу J. Leal et al. [5], затраты на лечение рака и медицинское обслуживание онкологических заболеваний в странах Евросоюза в 2009 г. составили 51 млрд евро, а в 2015 г. – уже 126 млрд евро. В среднем в странах Евросоюза расходы на лечение онкологических заболеваний составляли 102 евро на человека, но эта сумма существенно варьировалась: от 16 евро – в Болгарии до 184 евро – в Люксембурге. Потери производительности за счет ранней смерти составили 42,6 млрд евро; потерянные рабочие дни – 9,4 млрд евро; расходы на уход за онкологическими больными – 23,2 млрд евро. В структуре онкологических заболеваний наибольшие экономические издержки приходятся на рак легкого (18,8 млрд евро, т. е. 15 % от общих расходов на все онкологические заболевания), за которым следуют рак молочной железы (15,0 млрд евро – 12 %), колоректальный рак (13,1 млрд евро – 10 %) и рак предстательной железы (8,43 млрд евро – 7 %). В Российской Федерации высокие показатели экономических потерь от произведенного объема продукции, связанных с преждевременной инвалидизацией и смертностью от рака, в ежегодном эквиваленте составляют более 630 тыс. рублей на одного заболевшего человека [2].

**Цель** – провести анализ современной научной литературы, посвященной использованию трехмерной лапароскопии при лечении колоректального рака.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе работы проводился поиск литературы в базах данных MEDLINE, PubMed, eLIBRARY.RU и РИНЦ по следующим ключевым словам: колоректальный рак, трехмерная лапароскопия, оперативное лечение. Глубина поиска составила 10 лет.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Материалы мировой и отечественной онкологической статистики свидетельствуют, что одними из наиболее сложных и «экономически затратных» являются опухоли желудочно-кишечного тракта [6]. Высокую медико-социальную значимость злокачественных новообразований данной локализации можно объяснить частотой возникновения, распространенностью, а также высоким уровнем смертности. Так, в 2014 г. в Российской Федерации зарегистрировано более 100 тыс. новых случаев рака желудка, ободочной и прямой кишки, а умерло от этих заболеваний около 70 тыс. человек. Удельный вес данной патологии в структуре онкологической заболеваемости и смертности населения России составил в этот период 19 % и 25 % соответственно [1].

Оперативное лечение, согласно современным методам, является основным этапом лечения локализованных форм колоректального рака. В последние десятилетия в колоректальной хирургии определилось направление дальнейшего развития, связанное, прежде всего, с активным поиском более щадящих хирургических технологий и малоинвазивными вариантами хирургического лечения раннего и локализованного рака ободочной и прямой кишки. Среди данных методов основное значение отводится лапароскопической хирургии [7–8]. Очевидные преимущества лапароскопической хирургии обусловлены снижением травматичности доступа, уменьшением болевого синдрома в послеоперационном периоде, ускоренной реабили-

литацией пациентов и сокращением сроков стационарного лечения. Кроме того, имеются свидетельства существенного снижения уровня дизурических и сексуальных расстройств вследствие качественной визуализации зоны хирургического манипулирования [9].

В ходе проведенного рандомизированного исследования COLOR-II, оценивающего результаты открытого и лапароскопического лечения рака прямой кишки, не было выявлено статистически значимых различий качества выполнения мезоректумэктомии и состояния циркулярного края резекции. Лапароскопический доступ характеризовался уменьшением времени пребывания пациентов в стационаре, ранним возобновлением кишечной деятельности и уменьшением потребности в анальгезии [10].

Выполненный Н. В. Коваленко и соавт. [11] анализ лапароскопических операций, проведенных с соблюдением всех онкологических принципов лечения, показал, что данные оперативные вмешательства не уступают традиционным по качеству тотальной мезоректумэктомии и лимфодиссекции при сопоставимой частоте послеоперационных осложнений.

Необходимо отметить преимущество лапароскопических операций у пациентов онкологического профиля. Как известно, тяжелые послеоперационные состояния в онкохирургии в ряде случаев могут быть обусловлены венозными тромбоэмболическими осложнениями, главным образом – тромбоэмболией легочной артерии. Согласно статистике течение бластоматозного процесса ассоциировано с повышением частоты развития спонтанных и послеоперационных венозных тромбозов [12–13], однако имеются сведения о том, что пациенты, оперированные по поводу доброкачественных заболеваний, характеризуются снижением частоты развития спонтанных и послеоперационных венозных тромбозов в 2–3 раза [14–15].

Y. El-Dhuwaib et al. [14] проведена оценка результатов 36 000 резекций толстой кишки и установлен повышенный уровень риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов онкологического профиля после перенесенных резекций толстой кишки на протяжении 6 мес., в то время как у оперированных по поводу воспалительных заболеваний кишечника этот период ограничивался 2 мес. после операции. Особо отмечено снижение риска развития данных осложнений у пациентов, перенесших лапароскопические операции.

Карбоксиперитонеум характеризуется рядом технологических негативных эффектов: ухудшением спланхического кровотока и вентиляции базальных отделов легких, снижением венозного возврата за счет каваальной компрессии и стаза крови, увеличением постнагрузки за счет сдавления брюшного отдела аорты и др. В то же время лапароскопические операции характеризуются меньшим риском развития венозных тромбоэмболических осложнений [14–15].

Преимуществом при выполнении лапароскопических операций на толстой кишке, по Р. М. Verheijen et al. [15], являются, в первую очередь, меньшая травматизация тканей и ранняя активизация пациентов. Риск венозных тромбоэмболических осложнений среди пациентов, оперированных на толстой кишке лапароскопическим способом, составил 0,36 % (у пациентов с раком – 0,57 %). Развитие геморрагических осложнений отмечалось в 1,3 % случаев. Кроме того, после



лапароскопических операций на толстой кишке отсутствует необходимость пролонгированной медикаментозной профилактики. Таким образом, на сегодняшний день лапароскопическая хирургия является весьма перспективным направлением, общепризнанным в большинстве областей хирургии. Ввиду очевидных преимуществ по сравнению с открытыми оперативными вмешательствами, лапароскопические методики широко используются и приводят к ускоренному восстановлению и снижению сроков пребывания пациентов в стационаре.

Однако, наряду с очевидными преимуществами, техника лапароскопической хирургии является более сложной в сравнении с открытыми методиками отчасти потому, что хирурги должны работать в трехмерном пространстве через двумерную проекцию на монитор, что приводит к потере восприятия глубины. К одному из наиболее эффективных способов решения данной проблемы можно отнести использование 3D-визуализации [16]. Имеется ряд исследований, свидетельствующих о предпочтительности использования трехмерной визуализации по сравнению со стандартной 2D-технологией [17–18].

Своеобразным толчком к использованию 3D-технологий в клинической практике послужили работы, оценивающие эффективность 3D-визуализации при выполнении определенных задач на специально оборудованном тренажере. В работе A. Lusch et al. [19] проведена оценка качества стандартных базовых навыков при использовании 2D- и 3D-камер у специалистов с различным опытом выполнения лапароскопических оперативных вмешательств. Было установлено, что 3D-оборудование в лапароскопической хирургии приводит к значительному улучшению восприятия глубины, пространственного расположения и точности хирургических характеристик. При этом трехмерная визуализация способствовала повышению эффективности выполнения хирургических задач не только начинающими хирургами, но и специалистами со значительным опытом лапароскопических оперативных вмешательств.

В исследовании O. J. Wagner [20], посвященном эффективности 2D- и 3D-визуализации в решении определенных хирургических задач различной степени сложности, установлено, что двухмерная визуализация существенно влияет на восприятие сложности задачи и увеличивает время, необходимое для ее выполнения. Даже простые задачи в двухмерной визуализации в среднем требовали на 25–30 % больше времени, а более сложные – на 75 %.

Преимущество трехмерной визуализации S. Sakata et al. [21] связывают со временем выполнения определенных заданий, а также нагрузкой на оперирующего хирурга. При сравнении 3D-визуализации с условиями 2D-просмотра среднее время выполнения заданий сокращалось в 2,8 раза при лапароскопической навигации в пространстве и в 1,6 раза – при наложении швов, а средняя рабочая нагрузка при выполнении этих же манипуляций в условиях 2D-просмотра была выше в 1,5 и 1,3 раза соответственно. В результате в этом и ряде других исследований подчеркивается предпочтительность и успешность использования трехмерной технологии и перспективность ее внедрения в повседневную практику в гинекологии [22], толстокишечной хирургии [23], урологии [24], абдоминальной хирургии [25].

В работе D. Sahu et al. [25] проводилась сравнительная оценка 2D- и 3D-лапароскопической холецистэктомии. В группу А вошли 13 пациентов, интраоперационная визуализация у которых осуществлялась при помощи трехмерной системы. У 40 пациентов группы В использовалась стандартная 2D-лапароскопия. Принципиальным моментом исследования являлось выполнение всех операций одним хирургом, что исключало влияние опыта на результаты. Установлено, что среднее время лапароскопической холецистэктомии в группах А и В составляло 40 и 54 мин соответственно ( $< 0,05$ ). Исследователями также подчеркивается высокое качество использованной 3D-системы, обеспечивающей качественную глубину восприятия и координацию, что способствовало быстрому и точному выделению тканей, а также значительно облегчило интракорпоральное наложение швов.

В последнее десятилетие отмечено активное внедрение трехмерной лапароскопии и в нашей стране. В 2011 г. в клинике факультетской хирургии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова исследователями проведено 17 оперативных вмешательств с использованием трехмерной лапароскопии: резекция сигмовидной кишки (2), герниопластика (1), холецистэктомия (6), регулируемое бандажирование желудка (2), продольная резекция желудка (3) и желудочное шунтирование (3). В соответствии с полученными данными не было отмечено ни одного случая конверсии. Кроме того, подчеркивается быстрая адаптация оперирующего хирурга к 3D-технологии, что позволяет использовать систему уже через несколько минут после начала операции. На сегодняшний день трехмерная лапароскопия с качественной визуализацией показывает хорошие функциональные результаты. В соответствии с данными исследователей наибольший интерес представляет практическая значимость методики при выполнении реконструктивного этапа ряда онкологических операций [24, 26].

В работе O. A. Богомолова и соавт. [24] приводят данные об успешном выполнении 3D-лапароскопической простатэктомии у больных с локализованным раком предстательной железы. В ходе работы были выполнены 124 лапароскопические радикальные простатэктомии двумя видами систем: 2D-HD-лапароскопической системой – 71 пациенту и 3D-HD-лапароскопической системой – 53 пациентам. Результаты включали оценку общего времени операции, времени этапа простатэктомии и времени формирования везикоуретрального анастомоза, кровопотери, интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, ранних функциональных результатов, хирургического края, изменения клинической стадии и частоты развития биохимического рецидива. При оценке общего времени операции выявлены статистически значимые различия, свидетельствующие о сокращении продолжительности операции у пациентов с 3D-лапароскопической простатэктомией (152 мин – 2D, и 126 мин – 3D). Согласно оценке времени по этапам операции было установлено значительное уменьшение продолжительности реконструктивного этапа ( $38 \pm 4$  мин – 2D, и  $26 \pm 4$  мин – 3D). Кроме того, у пациентов, оперированных с использованием 3D-технологии, отмечалось значительное снижение объема кровопотери ( $240 \pm 80$  мл – 2D, и  $190 \pm 70$  мл – 3D). Статистически значимых различий при оценке ран-

них онкологических и функциональных результатов, а также частоты и тяжести послеоперационных осложнений не отмечено.

В исследовании [27], посвященном оперативному лечению колоректального рака, имеются весьма противоречивые данные. Адекватная лимфодиссекция при колоректальном раке является показателем качества выполненной операции, т. е. результатом всего лечения. J. Yoon et al. [28] предположили, что улучшение координации рук и глаз при использовании 3D-лапароскопии позволит обеспечить более качественную лимфодиссекцию при выполнении колэктомии с лимфаденэктомией.

В работе K. Tao et al. [29] проводилась оценка двух- и трехмерной лапароскопической колэктомии, выполненной 58 пациентам с раком правой половины ободочной кишки. Принципиальным моментом исследования являлось выполнение оперативных вмешательств одним опытным хирургом. Согласно полученным данным использование 3D-технологии позволило значительно сократить время операции (3D –  $130,5 \pm 27,6$ ; 2D –  $152,2 \pm 28,9$  мин). При этом не было отмечено значительных различий при оценке уровня кровопотери, количества резецированных лимфатических узлов, времени послеоперационного пребывания пациентов в стационаре и уровня послеоперационных осложнений.

В то же время G. Curro et al. [30] в сравнительной оценке 50 пациентов с раком правой половины ободочной кишки, оперированных при помощи 2D- и 3D-лапароскопии, не выявили статистически значимых различий продолжительности операции. Однако при оценке 3D-визуализации оперирующим хирургом отмечено лучшее восприятие глубины и субъективно меньшая утомляемость, особенно во время длительных этапов операции.

В недавнем исследовании H. Su et al. [26] подчеркивается значительное сокращение времени наложе-

ния интракорпорального анастомоза при использовании 3D-лапароскопических систем у пациентов с раком толстой кишки. При этом общее время операции, интраоперационная кровопотеря, послеоперационное восстановление и частота послеоперационных осложнений статистически значимо не различались.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лапароскопические технологии в современной хирургии являются методом выбора в большинстве стран мира, при этом выполнение оперативного вмешательства с соблюдением онкологических принципов предполагает наличие высокой квалификации хирурга и использование высокотехнологичного оборудования. Внедрение трехмерных лапароскопических систем позволило преодолеть ряд ограничений, связанных, в первую очередь, с восприятием глубины пространства. Согласно данным исследователей лапароскопические операции с использованием систем 3D-визуализации при колоректальном раке являются безопасными и эффективными. При использовании данных систем в качестве дополнения к обычному 2D-оборудованию системы 3D-камер могут оказаться экономически эффективным решением устранения одного из основных недостатков лапароскопии – отсутствия трехмерного восприятия. Использование трехмерных лапароскопических систем может быть полезно как начинающим, осваивающим методы лапароскопической техники хирургам, так и опытным специалистам, что подтверждается рядом исследований. В современной литературе содержатся немногочисленные, разрозненные и подчас противоречивые данные об использовании трехмерной лапароскопической визуализации при колоректальном раке, что требует дальнейшего изучения вопроса.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин Д. Е., Карпов А. Б., Тахауов Р. М. и др. Смертность от злокачественных новообразований населения, проживающего вблизи крупного предприятия атомной индустрии // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60, № 1. С. 41–46.
2. Грищенко С. В., Седаков И. Е., Грищенко И. И. и др. Эпидемиология, нозогеография, факторы риска и меры профилактики злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта в современных условиях // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020. Т. 24, № 1. С. 113–121.
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, Regional, and National Age-Sex Specific All-Cause and Cause-Specific Mortality for 240 Causes Of Death, 1990–2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. 2015. Vol. 385. P. 117–171.
4. Foreman K. J., Lozano R., Lopez A. D. et al. Modeling Causes of Death: an Integrated Approach using CODEm // Popul Health Metr. 2012. Vol. 10. P. 1–10.
5. Leal J., Luengo-Fernandez R., Sullivan R. et al. Economic Burden of Bladder Cancer across the European Union // Eur Urol. 2016. Vol. 69. P. 438–447.
6. Злокачественные новообразования в России в 2014 году: заболеваемость и смертность : сб. ст. / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с.

## REFERENCES

1. Kalinkin D. E., Karpov A. B., Takhaouov R. M. et al. Mortality from Malignant Neoplasms of the Population Living Near a Large Enterprise in the Nuclear Industry // Oncology Issues. 2014. Vol. 60, No. 1. P. 41–46. (In Russian).
2. Grishchenko S. V., Sedakov I. E., Grishchenko I. I. et al. Epidemiology, Nosogeography, Risk Factors and Preventive Measures for Malignant Neoplasms of the Gastrointestinal Tract in Modern Conditions // Bulletin of Hygiene and Epidemiology. 2020. Vol. 24, No. 1. P. 113–121. (In Russian).
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, Regional, and National Age-Sex Specific All-Cause and Cause-Specific Mortality for 240 Causes Of Death, 1990–2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. 2015. Vol. 385. P. 117–171.
4. Foreman K. J., Lozano R., Lopez A. D. et al. Modeling Causes of Death: an Integrated Approach using CODEm // Popul Health Metr. 2012. Vol. 10. P. 1–10.
5. Leal J., Luengo-Fernandez R., Sullivan R. et al. Economic Burden of Bladder Cancer across the European Union // Eur Urol. 2016. Vol. 69. P. 438–447.
6. Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost i smertnost): sbornik statei / Eds. A. D. Kaprin, V. V. Starinskiy, G. V. Petrova. Moscow : MNI OI im. P. A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii, 2016. 250p. (In Russian).

7. Карачун А. М., Самсонов Д. В., Доманский А. А. и др. Малоинвазивная хирургия рака прямой кишки: проблемы и перспективы // Поволжск. онколог. вестник. 2016. № 5. С. 76–82.
8. Мурашко Р. А., Ермаков Е. А., Уваров И. Б. Роботассистированные и лапароскопические операции при колоректальном раке: кривая обучения и непосредственные результаты // Онколог. колопроктология. 2017. Т. 3, № 3. С. 25–34.
9. Самалавичюс Н. Э., Кулесий З., Дульскас А. и др. Лапароскопические операции с ручной ассистенцией при раке толстой кишки – идеальный миниинвазивный способ вмешательства? Анализ опыта лечения 459 пациентов в одном лечебном учреждении // Колопроктология. 2017. № 4. С. 7–16.
10. van der Pas M. H., Haglind E., Cuesta M. A. et al. Laparoscopic Versus Open Surgery for Rectal Cancer (COLOR II): Short-Term Outcomes of a Randomized, Phase 3 Trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14, No. 3. P. 210–218.
11. Коваленко Н. В., Ненарокомов А. Ю., Воробьев В. В. и др. Пятилетний опыт лапароскопических операций при колоректальном раке // Вестник ВолГМУ. 2020. № 1. С. 76–79.
12. Карсанов А. М., Кульчиев А. А., Хестанов А. К. и др. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в онкохирургии (обзор литературы) // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2020. Т. 179, № 1. С. 89–94.
13. Riondino S., Ferroni P., Zanzotto F. M. et al. Predicting VTE in Cancer Patients: Candidate Biomarkers and Risk Assessment Models // Cancers (Basel). 2019. Vol. 11, No. 1. P. 95.
14. El-Dhuwaib Y., Selvasekar C., Corless D. J. et al. Venous Thromboembolism Following Colorectal Resection // Colorectal Dis. 2017. Vol. 19, No. 4. P. 385–394.
15. Verheijen P. M., Stevenson A. R., Stitz R. W. et al. Prolonged use of Thromboprophylaxis May Not Be Necessary in Laparoscopic Colorectal Surgery // Int J Colorectal Dis. 2011. Vol. 26, No. 6. P. 755–759.
16. Sorensen S. M., Savran M. M., Konge L., Bjerrum F. Three-Dimensional Versus Two-Dimensional Vision in Laparoscopy: A Systematic Review // Surg Endosc. 2016. Vol. 30, No. 1. P. 11–23.
17. Feng X., Morandi A., Boehne M. et al. 3-Dimensional (3D) Laparoscopy Improves Operating Time in Small Spaces Without Impact on Hemodynamics and Psychomental Stress Parameters of the Surgeon // Surg Endosc. 2015. Vol. 29, No. 5. P. 1240.
18. Ghedi A., Donarini E., Lamera R. et al. 3D vs 2D Laparoscopic Systems: Development of a Performance Quantitative Validation Model // Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2015. Vol. 15. P. 6884–6887.
19. Lusch A., Bucur P. L., Menhadji A. D. et al. Evaluation of the Impact of Three-Dimensional Vision on Laparoscopic Performance // J Endourol. 2014. Vol. 28, No. 2. P. 261–266.
20. Wagner O. J., Hagen M., Kurmann A. et al. Three-Dimensional Vision Enhances Task Performance Independently of the Surgical Method // Surg Endosc. 2012. Vol. 26, No. 10. P. 2961–2968.
21. Sakata S., Grove P. M., Watson M. O., Stevenson A. R. L. The Impact of Crosstalk on Three-Dimensional Laparoscopic Performance and Workload // Surg Endosc. 2017. Vol. 31, No. 10. P. 4044–4050.
22. Raspagliesi F., Bogani G., Martinelli F. et al. Incorporating 3D Laparoscopy for the Management of Locally Advanced Cervical Cancer: A Comparison with Open Surgery // Tumori. 2016. Vol. 102, No. 4. P. 393–397.
23. Hou Y., Guo W., Yang, Z., Zhao J. Comparative Study of 3D Thoracoscopic Esophagectomy Versus 2D Thoracoscopic Esophagectomy for Esophageal Carcinoma // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2015. Vol. 18, No. 9. P. 889–892.
24. Богомолов О. А., Школьник М. И., Белов А. Д. и др. Функциональные и ранние онкологические результаты при выполнении 2D- и 3D-лапароскопической простатэктомии // Уролог. ведомости. 2018. № 3. С. 5–10.
25. Sahu D., Mathew M. J., Reddy P. K. 3D Laparoscopy – Help or Hype; Initial Experience of a Tertiary Health Centre // Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR. 2014. Vol. 8, No. 7. P. 1–3.
26. Su H., Jin W., Wang P. et al. Comparing Short-time Outcomes of Three-Dimensional and Two-Dimensional Totally Laparoscopic Surgery for Colon Cancer Using Overlapped Delta-Shaped Anastomosis // Onco Targets Ther. 2019. Vol. 12. P. 669–675.
27. Pantalos G., Patsouras D., Spartalis E. et al. Three-dimensional Versus Two-dimensional Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer: 7. Karachun A. M., Samsonov D. V., Domansky A. A. et al. Minimally Invasive Rectal Cancer Surgery: Problems and Prospects // Volga Oncological Bulletin. 2016. No. 5. P. 76–82. (In Russian).
8. Murashko R. A., Ermakov E. A., Uvarov I. B. Robotassisted and Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer: Learning Curve and Immediate Results // Oncological Coloproctology. 2017. Vol. 3, No. 3. P. 25–34. (In Russian).
9. Samalavichyus N. E., Kulesiy Z., Dulskas A. et al. Laparoscopic Operations with Manual Assisting in Colon Cancer – an Ideal Minimally Invasive Method of Intervention? Analysis of the Experience of Treatment of 459 Patients in One Medical Institution // Coloproctology. 2017. No. 4. P. 7–16. (In Russian).
10. van der Pas M. H., Haglind E., Cuesta M. A. et al. Laparoscopic Versus Open Surgery for Rectal Cancer (COLOR II): Short-Term Outcomes of a Randomized, Phase 3 Trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14, No. 3. P. 210–218.
11. Kovalenko N. V., Nenarokomov A. Yu., Vorobev V. V. et al. Five-Year Experience of Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer // Bulletin of VolGМУ. 2020. No. 1. P. 76–79. (In Russian).
12. Karsanov A. M., Kulchiev A. A., Hestanon A. K. et al. Prevention of Venous Thromboembolic Complications in Oncological Surgery (Literature Review) // Bulletin of Surgery. I. I. Grekov. 2020. Vol. 179, No. 1. P. 89–94. (In Russian).
13. Riondino S., Ferroni P., Zanzotto F. M. et al. Predicting VTE in Cancer Patients: Candidate Biomarkers and Risk Assessment Models // Cancers (Basel). 2019. Vol. 11, No. 1. P. 95.
14. El-Dhuwaib Y., Selvasekar C., Corless D. J. et al. Venous Thromboembolism Following Colorectal Resection // Colorectal Dis. 2017. Vol. 19, No. 4. P. 385–394.
15. Verheijen P. M., Stevenson A. R., Stitz R. W. et al. Prolonged use of Thromboprophylaxis May Not Be Necessary in Laparoscopic Colorectal Surgery // Int J Colorectal Dis. 2011. Vol. 26, No. 6. P. 755–759.
16. Sorensen S. M., Savran M. M., Konge L., Bjerrum F. Three-Dimensional Versus Two-Dimensional Vision in Laparoscopy: A Systematic Review // Surg Endosc. 2016. Vol. 30, No. 1. P. 11–23.
17. Feng X., Morandi A., Boehne M. et al. 3-Dimensional (3D) Laparoscopy Improves Operating Time in Small Spaces Without Impact on Hemodynamics and Psychomental Stress Parameters of the Surgeon // Surg Endosc. 2015. Vol. 29, No. 5. P. 1240.
18. Ghedi A., Donarini E., Lamera R. et al. 3D vs 2D Laparoscopic Systems: Development of a Performance Quantitative Validation Model // Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2015. Vol. 15. P. 6884–6887.
19. Lusch A., Bucur P. L., Menhadji A. D. et al. Evaluation of the Impact of Three-Dimensional Vision on Laparoscopic Performance // J Endourol. 2014. Vol. 28, No. 2. P. 261–266.
20. Wagner O. J., Hagen M., Kurmann A. et al. Three-Dimensional Vision Enhances Task Performance Independently of the Surgical Method // Surg Endosc. 2012. Vol. 26, No. 10. P. 2961–2968.
21. Sakata S., Grove P. M., Watson M. O., Stevenson A. R. L. The Impact of Crosstalk on Three-Dimensional Laparoscopic Performance and Workload // Surg Endosc. 2017. Vol. 31, No. 10. P. 4044–4050.
22. Raspagliesi F., Bogani G., Martinelli F. et al. Incorporating 3D Laparoscopy for the Management of Locally Advanced Cervical Cancer: A Comparison with Open Surgery // Tumori. 2016. Vol. 102, No. 4. P. 393–397.
23. Hou Y., Guo W., Yang, Z., Zhao J. Comparative Study of 3D Thoracoscopic Esophagectomy Versus 2D Thoracoscopic Esophagectomy for Esophageal Carcinoma // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2015. Vol. 18, No. 9. P. 889–892.
24. Bogomolov O. A., Shkolnik M. I., Belov A. D. et al. Functional and Early Oncological Results when Performing 2D And 3D Laparoscopic Prostatectomy // Urological statements. 2018. No. 3. P. 5–10. (In Russian).
25. Sahu D., Mathew M. J., Reddy P. K. 3D Laparoscopy – Help or Hype; Initial Experience of a Tertiary Health Centre // Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR. 2014. Vol. 8, No. 7. P. 1–3.
26. Su H., Jin W., Wang P. et al. Comparing Short-time Outcomes of Three-Dimensional and Two-Dimensional Totally Laparoscopic Surgery for Colon Cancer Using Overlapped Delta-Shaped Anastomosis // Onco Targets Ther. 2019. Vol. 12. P. 669–675.
27. Pantalos G., Patsouras D., Spartalis E. et al. Three-dimensional Versus Two-dimensional Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer:

- Systematic Review and Meta-analysis // In Vivo. 2020. Vol. 34, No. 1. P. 11–21.
28. Yoon J., Kang S. I., Kim M. H. et al. Comparison of Short-Term Outcomes Between 3D And 2D Imaging Laparoscopic Colectomy with D3 Lymphadenectomy for Colon Cancer // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2019. Vol. 29, No. 3. P. 340–345.
  29. Tao K., Liu X., Deng M. et al. Three-Dimensional Against 2-Dimensional Laparoscopic Colectomy for Right-sided Colon Cancer // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2016. Vol. 26, No. 4. P. 324–327.
  30. Curro G., Cogliandolo A., Bartolotta M., Navarra G. Three-Dimensional Versus Two-Dimensional Laparoscopic Right Hemicolectom // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2016. Vol. 26, No. 3. P. 213–217.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Симонов Артем Сергеевич** – врач-онколог хирургического отделения, Клинический онкологический диспансер, Омск, Россия.

E-mail: artemf11@mail.ru

**Пестерев Роман Сергеевич** – заведующий хирургическим отделением, врач-онколог, Клинический онкологический диспансер, Омск, Россия.

E-mail: pesterev-roman@mail.ru

**Леонов Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по медицинской помощи, Клинический онкологический диспансер, Омск, Россия; доцент кафедры анатомии, физиологии, спортивной медицины и гигиены, Сибирский государственный университет физической культуры и спорта, Омск, Россия.

E-mail: leonov\_oleg@mail.ru

**Ершов Антон Валерьевич** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия; профессор кафедры патофизиологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

E-mail: salavatprof@mail.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Artem S. Simonov** – Oncologist, Surgery Department, Clinical Oncologic Dispensary, Omsk, Russia.

E-mail: artemf11@mail.ru

**Roman S. Pesterev** – Head, Department of Surgery, Oncologist, Clinical Oncologic Dispensary, Omsk, Russia.

E-mail: pesterev-roman@mail.ru

**Oleg V. Leonov** – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Deputy Chief Medical Officer for Medical Aid, Clinical Oncologic Dispensary, Omsk, Russia; Associate Professor, Department of Anatomy, Physiology, Sports Medicine and Hygiene, Siberian State University of Physical Education and Sport, Omsk, Russia.

E-mail: leonov\_oleg@mail.ru

**Anton V. Ershov** – Doctor of Sciences (Medicine), Leading Researcher Laboratory for Experimental Research, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia; Professor of the Pathophysiology Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia.

E-mail: salavatprof@mail.ru



## ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: СТАРАЯ ПРОБЛЕМА – НОВЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ

Ю. А. Петров, А. Д. Купина

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

**Цель** – оценить эффективность применения патогенетических комплексных реабилитационных мероприятий совместно с низкочастотной электроимпульсной СКЭНАР-терапией у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и хроническим эндометритом; изучить влияние данного метода лечения хронического эндометрита на гематологические и иммунологические показатели. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 649 женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и сроком до 6 месяцев после внутриматочных вмешательств. Женщины были поделены на 3 группы: в группе 1 проводилось комплексное реабилитационное лечение с применением СКЭНАР-терапии; в группе 2 – без использования устройства СКЭНАР; в группе 3 – без проведения восстановительных мероприятий пациенткам в связи с их добровольным отказом. Всем женщинам проводилось исследование изменений иммунного ответа до и после физиотерапии посредством изучения их лейкограмм. **Результаты.** Исследование показало эффективность проведения комплексных реабилитационных мероприятий, включающих физиолечение с использованием низкочастотной электроимпульсной СКЭНАР-терапии, у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе и различными патогенетическими макротипами хронического эндометрита для достижения адекватного состояния иммунореактивности и благоприятного течения репаративных процессов.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, макротипы, СКЭНАР, аборт, фертильность.

**Шифр специальности** 14.01.01 Акушерство и гинекология.

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

### ВВЕДЕНИЕ

Современное общество все чаще сталкивается с проблемой бесплодия, поэтому сфера вспомогательных репродуктивных технологий в наши дни пользуется большим спросом. Факторы, влияющие на успешность имплантации, до конца не изучены, однако многие исследователи сходятся во мнении, что состоя-

ние эндометрия играет в этом процессе ведущую роль [1–3]. Слизистая оболочка матки представляет собой уникальную ткань, которая ежемесячно подвергается циклическим изменениям, проявляющимся менструацией, пролиферацией, секрецией и децидуальными превращениями под воздействием стероидных гор-

## CHRONIC ENDOMETRITIS: THE OLD PROBLEM AND NEW SOLUTIONS

Yu. A. Petrov, A. D. Kupina

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

**The study aims** to estimate the efficiency of pathogenetic complex rehabilitation treatment together with low-frequency electro-impulse SCENAR therapy in women with a reproductive loss in history and chronic endometritis. As well as to study the effect of this combined treatment for chronic endometritis on hematological and immunological parameters. **Material and methods.** The study involved 649 women with a history of reproductive losses and up to six months after intrauterine interventions. Women were divided into three groups: group 1 received comprehensive rehabilitation treatment with SCENAR therapy; group 2 was treated without the SCENAR device; in group 3 patients voluntarily refused rehabilitation treatment. The changes in the immune response, before and after physiotherapy according to leukograms, were analyzed in all women. **Results.** The study showed the effectiveness of comprehensive rehabilitation measures including physiotherapy with the use of low-frequency electro-impulse SCENAR therapy, in patients with a history of reproductive losses and various pathogenetic macrotypes of chronic endometritis, to achieve an adequate state of immunoreactivity and the favorable course of reparative processes.

**Keywords:** chronic endometritis, macrotypes, SCENAR, abortion, fertility.

**Code:** 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

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



монов. В эндометрии содержится большое количество клеток макрофагальной системы, натуральных киллеров, Т-клеток и нейтрофилов, состав которых постоянно меняется [4]. Хронический эндометрит (ХЭ) – это воспаление слизистой оболочки матки, характеризующееся возникновением отека, увеличением плотности стромальных клеток, диссоциацией созревания эпителиальных клеток и фибробластов, а также инфильтрацией иммунокомпетентными клетками [5]. ХЭ часто протекает бессимптомно или сопровождается развитием только неспецифических клинических проявлений (боли в области таза, аномальные маточные кровотечения, диспареуния, выделения из влагалища, рецидивирующий цистит). Таким образом, отсутствие в большинстве случаев явных симптомов заболевания и необходимость проведения биопсии для верификации диагноза затрудняют возможность объективной оценки распространенности ХЭ. По различным данным, в России от ХЭ страдает до 60–65 % женщин, при этом большая часть из них находится в фертильном периоде [6–7]. Установлено, что у женщин с подтвержденным ХЭ в 60 % случаев регистрируется бесплодие [4].

Причинами развития ХЭ могут быть инородные тела в матке (внутриматочные контрацептивы), подслизистые миомы, полипы, продукты неполного аборта и инфекционные агенты, а возбудителями заболевания являются ассоциации условно-патогенных микроорганизмов, а не моноинфекции. Наиболее частыми инфекционными агентами в развитии эндометрита являются такие бактерии, как *Streptococcus* (27 %), *E. coli* (11 %), *Enterococcus faecalis* (14 %) и *Ureaplasma urealyticum* (11 %) [8].

Многие исследователи продолжают изучать проблему связи ХЭ с бесплодием и перинатальными осложнениями. Около 15–35 % женщин с неудачами при проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) имеют ХЭ, а показатель распространенности ХЭ у пациенток с рецидивирующей имплантационной недостаточностью составляет 40–45 % [1, 4]. Zolghadri J. et al. [9] также сообщают о диагностике ХЭ по данным гистероскопии у 57,8 % женщин с потерей 3 и более беременностей в анамнезе.

Несмотря на широкое распространение данного заболевания и достаточно частое развитие бесплодия у пациенток с ХЭ, эффективного метода лечения до сих пор не разработано. В настоящее время схема лечения ХЭ включает комбинацию антибактериальных препаратов и ферментативных средств на основе гиалуронидазы, гормональную коррекцию, нормализацию микробиотоза влагалища [10]. Перспективным методом лечения считается терапия с использованием СКЭНАР (самоконтролируемого энергонейроадаптивного регулятора) с механизмом рефлекторного воздействия, основанным на биологической обратной связи [11]. Устройство зарегистрировано FDA (Food and Drug Administration) – Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Импульс СКЭНАР, как и импульс устройства TENS для чрескожной электронейростимуляции, был смоделирован наподобие нервного импульса человека [12] для подачи электрических импульсов через кожу с глубиной проникновения около 2–5 мм. Но если импульс TENS посылает прямоугольные или треугольные импульсы, то СКЭНАР – биполярные импульсы. Использование электрического импульса, с которым человеческое тело уже знакомо, имеет преимущество, так как оно несет «смысл» для тела и вызывает немедленную реакцию.

Биполярный СКЭНАР-импульс эффективно стимулирует С-нервные волокна [12]. Это немиелинизированные волокна, которые трудно стимулировать монополярными электрическими импульсами. Когда С-волокна активируются, происходит выделение эндорфина, что объясняет быстрый анальгетический эффект, и большого количества других нейропептидов, способствующих активации репаративных процессов в организме. СКЭНАР также является устройством биологической обратной связи [12]. Когда СКЭНАР касается кожи, устройство регистрирует импеданс (электрическое сопротивление) кожи под электродами. Форма сигнала СКЭНАР постоянно изменяется в соответствии с этими изменениями [11]. Учитывая вышеперечисленные эффекты СКЭНАР-терапии и накопленный положительный опыт применения данного устройства, открываются новые направления для его использования, в том числе и при репродуктивных потерях в анамнезе и хроническом эндометрите, в рамках курса реабилитационной терапии, что может помочь повысить эффективность лечебных мероприятий и снизить частоту затяжного течения репродуктивных расстройств у молодых женщин, а также сохранить их здоровье и фертильность.

**Цель** – оценить эффективность применения патогенетических комплексных реабилитационных мероприятий совместно с низкочастотной электроимпульсной СКЭНАР-терапией у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и ХЭ; изучить влияние данного метода лечения хронического эндометрита на гематологические и иммунологические показатели.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 649 женщин в возрасте от 24 до 56 лет с репродуктивными потерями в анамнезе и сроком до 6 месяцев после внутриматочных вмешательств. Перед включением в исследование получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Форма информированного согласия и само исследование одобрены этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета Минздрава РФ (Ростов-на-Дону, Россия).

У 517 исследуемых с неразвивающейся беременностью, самопроизвольными абортами, искусственным прерыванием беременности, неудачными попытками ЭКО в анамнезе был подтвержден диагноз ХЭ. Все женщины были поделены на 3 группы: в группе 1 (460 женщин) проводилось комплексное реабилитационное лечение с применением физиотерапии (СКЭНАР); в группе 2 (125 женщин) – реабилитационные мероприятия без физиотерапевтической электроимпульсной терапии; в группе 3 (64 женщины) пациентки отказались от проведения восстановительного лечения. В группах 1 и 2 применялись противовоспалительные препараты (пирогенал, гоновакцина, ультрафиолетовое облучение крови, гипербарическая оксигенация), ферментативные противовоспалительные средства, гормональные препараты, диогестерон, проводилась антибактериальная терапия при обнаружении инфекционного агента, а также в зависимости от макротипа ХЭ, выявленного при гистероскопическом обследовании.

Всем женщинам проводилось исследование изменений иммунного ответа до и после физиотерапии посредством изучения лейкограмм пациенток. Стресс рассматривается как совокупность защитных и повреждающих реакций организма, возникающих в ответ на

действие сильного раздражителя и проявляющихся в перестройке нейроэндокринной системы и обменных процессов (повышение лейкоцитов, абсолютный нейтрофилез, снижение лимфоцитов, анэозинофилия). В настоящее время принята трехфазная теория стресса, согласно которой выделяют реакцию тревоги, фазу резистентности и фазу истощения. Возможно развитие различных реакций макроорганизма в ответ на действие стрессо-

вого фактора – тренировка, повышенная активация, переактивация и собственно стресс. Наиболее благоприятными для макроорганизма считаются первые две реакции, которые обеспечивают адаптацию и компенсаторную перестройку всех процессов без развития декомпенсации. Все эти фазы и реакции характеризуются изменениями иммунобиологических механизмов, которые были исследованы с помощью лейкограмм (табл. 1).

Таблица 1

Типы адаптационных реакций по классификации Л. Х. Гаркави [13]

Тип адаптационной реакции	Показатели периферической крови					
	Лейкоциты (×10 <sup>9</sup> г/л)	Эозинофилы (%)	Палочко-ядерные нейтрофилы (%)	Сегментоядерные нейтрофилы (%)	Лимфциты (%)	Моноциты (%)
Тренировка	4–9	1–2	1–2	55–65	21–27	1–3
Спокойная активация	4–9	1–2	1–2	47–55	28–33	1–3
Повышенная активация	4–9	1–2	1–2	менее 47	34–45	1–3
Стресс острый	более 9,0	0	1–6	более 65	менее 20	2–8
Стресс хронический	более 9,0	0 или более 2	0 или более 2	более 65	менее 20	более 3

Физиотерапевтическое лечение в группе 1 проводилось с помощью устройства СКЭНАР VX735v5Ag – версия профессиональных моделей СКЭНАР с электродами из серебра, которая отличается высокой производительностью и эффективностью, а также простотой применения. Воздействие устройством СКЭНАР VX735v5Ag оказывалось на неспецифические зоны – шейно-воротниковую, паравертебральную, по ходу позвоночного столба, в 6 точках-проекциях выхода тройничного нерва с обеих сторон на лице (в проекциях надглазничного отверстия, подглазничного отверстия и подбородочного отверстия для соответствующих ветвей тройничного нерва), а также на специфические зоны для пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями матки – крестцово-поясничную, надлобковую, правое подреберье и др. Курс лечения включал до 10 сеансов, которые проводились каждый день и длились в среднем по 25–35 мин с индивидуальным подбором доз.

Обработка полученных результатов исследования осуществлялась с помощью программ для статистической обработки: Statistica 6.0, Microsoft Excel 2016. Выполнена оценка нормальности распределения показателей, исходя из результатов которой использовался непараметрический метод статистики. Оценка различий между двумя независимыми выборками выполнялась непараметрическими критериями Манна – Уитни – Уилкоксона и Краскала – Уоллиса. Статистическую значимость результатов анализа оценивали при уровне  $p < 0,05$ . Сравнение средних величин проведено с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование реакций на стресс (хроническое воспаление, репродуктивные потери) у пациенток групп 1 и 2 с различными вариантами ХЭ, выявленными при проведении гистероскопии, показало, что у всех женщин до начала лечения чаще всего регистрировалась реакция тренировки. Данный адаптационный ответ наблюдался у 61,5 % женщин со смешанным макротипом ХЭ, у 63 % – с гипер- и у 66 % – с гипопластическими вариантами.

В ходе исследования было выявлено, что реакция спокойной активации наблюдалась с большей частотой через неделю восстановительных мероприятий как в группе 1 с физиотерапией СКЭНАР, так и в группе 2. При этом показатели при разных гистероскопических вариантах ХЭ были различны и с наименьшей частотой регистрировались при гипопластическом макротипе: с 8,3 % до реабилитационного лечения и до 16 % через 1 неделю ( $p < 0,05$ ). Выраженные изменения реакции на стресс наблюдались у пациенток со смешанным и гипопластическим вариантами. Так, показатели реакции тренировки сократились в 2 раза при смешанном макротипе (с 61,5 % до 29,2 %) и в 1,7 раз – при гипопластическом (с 66 % до 38,8 %) ( $p < 0,05$ ).

При гипопластическом варианте также были выявлены значительные изменения адаптации в виде четырехкратного увеличения реакции повышенной активации (с 8,4 % до 33,2 %) ( $p < 0,05$ ). Частота регистрации реакции хронического стресса у пациенток с гипопластическим и гиперпластическим макротипами ХЭ уменьшилась в 2 раза на фоне проведения

комплексных реабилитационных мероприятий со СКЭНАР-терапией (с 19,2 % до 9,3 % и с 12,1 % до 5,9 % соответственно) ( $p < 0,05$ ).

В группе 2 у пациенток без проведения СКЭНАР-терапии в программе реабилитационного лечения с наименьшей частотой регистрировались реакция тренировки и реакция спокойной активации при смешанном гистероскопическом варианте ХЭ (22,4 % и 19,3 % соответственно) ( $p < 0,05$ ); у женщин с гипопластическим макротипом показатели отличались незначительно (16 % и 13,7 %). У пациенток в группе 2 отмечалось более выраженное возрастание реакции повышенной активации по сравнению с женщинами, получающими комплексную реабилитационную терапию вместе с физиолечением СКЭНАР (39,2 % и 13,5 % соответственно). «Селективные» реабилитационные мероприятия определяли увеличение реакции хронического стресса: у женщин с гиперпластическим вариантом ХЭ, по данным гистероскопии, данный ответ на стресс определялся чаще, чем у пациенток, которым проводилась физиотерапия с использованием СКЭНАР ( $p > 0,05$ ). У женщин с гипопластическим макротипом наблюдалось снижение оптимальных для организма реакций спокойной активации и повышенной активации, а также реакций хронического стресса при выраженном возрастании реакции острого стресса более чем в 4 раза (с 4,8 % до 20,3 %) ( $p < 0,05$ ). У пациенток со смешанным гистероскопическим вариантом ХЭ в группах 1 и 2 показатели реакции острого стресса были идентичны (6,9 % и 8,0 %

соответственно). В когорте без комплексных реабилитационных мероприятий наблюдались минимальные показатели реакции спокойной активации, преобладала реакция хронического стресса при всех трех макротипах ХЭ (при гиперпластическом – 56,2 %, при смешанном и гипопластическом – в среднем 40 %).

Показатели ответных реакций после 1 месяца комплексных восстановительных мероприятий, включающих воздействие устройством СКЭНАР, имели положительную динамику. Реакция спокойной активации регистрировалась в 1,5 раза чаще у женщин со смешанным вариантом (65,2 %) ( $p < 0,05$ ), практически в 2 раза чаще – с гипопластическим (52,7 %) ( $p < 0,05$ ), при гиперпластическом макротипе показатель вырос с 16 % до 53,1 % ( $p < 0,05$ ). Уменьшилась частота выявления реакции тренировки в 1,5–2 раза при смешанном и гиперпластическом макротипах ХЭ (28,8 % и 27,3 % соответственно) ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что случаи реакций хронического стресса в группе 1 у женщин, которым проводилась СКЭНАР-терапия, были достаточно редкими и встречались у небольшого количества пациенток (табл. 2).

В группе 2 женщин после 1 месяца реабилитационного лечения (без применения СКЭНАР-терапии) при всех гистероскопических вариантах ХЭ было зарегистрировано повышение эпизодов реакций тренировки. Наиболее выраженное увеличение показателей выявлено у пациенток со смешанным макротипом (с 22,4 % до 39,2 %).

Таблица 2

**Результаты наблюдений за динамикой адаптационных иммунных реакций у женщин групп исследования, %**

	Тип реакции	До лечения			Через 1 неделю			Через 1 месяц		
		Макротипы хронического эндометрита								
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Группа 1	РТ	66,0	63,0	61,5	38,8*	40,5	44,3	20,5*	27,3*	28,8*
	РСА	8,3	6,5	7,1	16,0*	16,0	28,3	52,7*	53,1*	65,2*
	РПА	8,4	5,1	8,7	33,2*	27,6	12,4	21,2	12,6	1,7
	РОС	5,2	6,2	5,9	2,7	10,0	6,9	1,6	4,5	2,1
	РХС	12,1	19,2	16,8	9,3*	5,9*	8,1*	4,0*	2,5*	2,2*
Группа 2	РТ	64,0	63,2	62,6	16,0*	15,8*	22,4 *	19,5	22,5	39,2
	РСА	8,1	3,5	6,1	13,7	25,6	19,3	36,1	22,4	23,0
	РПА	7,4	3,4	5,2	39,6	25,6	28,7	21,6	27,2	12,9
	РОС	4,8	11,5	5,4	20,3*	20,3	19,4	4,2	5,6	4,7
	РХС	15,7	18,4	20,7	10,4	12,7	10,2	18,6	22,3	20,0
Группа 3	РТ	32,8	49,0	34,1	26,6	21,5	27,2	16,8*	37,5	20,1
	РСА	10,1	13,2	8,4	15,1	6,3	15,9	10,2	1,8	1,0
	РПА	6,9	7,8	17,2	14,2	5,2	9,9	5,0	9,3	9,4
	РОС	2,0,	9,7	3,9	4,1	9,7	7,0	8,8*	9,7	9,3*
	РХС	48,2	20,3	36,4	40	56,2	40,0	64,2*	41,7*	60,2*

Примечание: 1 – гипопластический, 2 – гиперпластический, 3 – смешанный; РТ – реакция тренировки, РСА – реакция спокойной активации, РПА – реакция повышенной активации, РОС – реакция острого стресса, РХС – реакция хронического стресса; \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между показателями в группах 1, 2, 3.



Отметим, что реакция повышенной активации наблюдалась при всех гистероскопических вариантах ХЭ примерно с одинаковой частотой, спустя месяц восстановительного лечения выявлялся рост при гиперпластическом и гипопластическом макротипах (27,2 % и 21,6 % соответственно). У женщин в группе 2 значительно реже регистрировалась реакция спокойной активации, чем у пациенток, которым проводились комплексные реабилитационные мероприятия, включающие физиотерапию. Уменьшение показателя наблюдалось только при гиперпластическом варианте (25,6 % до 22,4 %), при остальных макротипах уровень данного показателя не уменьшался. Также было зарегистрировано увеличение частоты выявления реакции хронического стресса у женщин в группе 2 через 1 месяц восстановительной терапии: при смешанном гистероскопическом варианте ХЭ данный показатель увеличился в 2 раза (20,0 %).

В группе 3 пациенток с ХЭ и репродуктивными потерями в анамнезе вне зависимости от макротипа было выявлено усугубление имеющихся репродуктивных расстройств, что отражалось и в повышении показателей реакций хронического стресса, снижении реакций повышенной активации и тренировки.

Так, частота реакций хронического стресса наиболее возросла у женщин с гипопластическим макротипом ХЭ (с 48,2 % до 64,2 %). Регистрация частоты реакций повышенной активации снизилась незначительно при гиперпластическом варианте ХЭ (с 7,8 % до 9,3 %), при смешанном макротипе – уменьшилась в 2 раза (с 17,2 % до 9,4 %). Количество эпизодов реакций спокойной активации и реакций тренировки снизилось у всех женщин в группе 3 вне зависимости от установленного макротипа ХЭ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты исследования показали эффективность проведения комплексных реабилитационных мероприятий, включающих физиолечение с использованием низкочастотной электроимпульсной СКЭНАР-терапии, у пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе и различными патогенетическими макротипами ХЭ для достижения адекватного состояния иммунореактивности и благоприятного течения репаративных процессов.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Di Paola R., Garzon S., Giuliani S., Laganà A. S. et al. Are we Choosing the Correct FSH Starting Dose during Controlled Ovarian Stimulation for Intrauterine Insemination Cycles? Potential Application of a Nomogram Based on Woman's Age and Markers of Ovarian Reserve // Arch Gynecol Obstet. 2018. Vol. 298. No. 5. P. 1029–1035.
- Burnik Papler T., Vrtačnik Bokal E., Prosenc Zmrzljak U. et al. PGR and PTX3 Gene Expression in Cumulus Cells From Obese and Normal Weighting Women after Administration of Long-Acting Recombinant Follicle-Stimulating Hormone for Controlled Ovarian Stimulation // Arch Gynecol Obstet. 2019. Vol. 299. No. 3. P. 863–871.
- Петров Ю. А. Здоровье семьи – здоровье нации ; 2-е изд., перераб. и доп. М. : Мед. книга, 2020. 320 с.
- Петров Ю. А. Хронический эндометрит. М. : Мед. книга, 2018. 240 с.
- Wiesenfeld H. C., Hillier S. L., Meyin L. A., Amortegui A. J., Sweet R. L. Subclinical Pelvic Inflammatory Disease and Infertility // Obstet Gynecol. 2012. No. 120 (1). P. 37–43
- Яковчук Е. К., Сулима А. Н., Рыбалка А. Н., Дига М. А., Аникин С. С., Симачева С. А. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16, № 5. С. 37–41.
- Radzinsky V. E., Kostin I. N., Polina M. L., Petrov Yu. A., Gasanova B. M. Diagnostic Significance of Chronic Endometritis Macrotypes Differentiation among Women with Reproductive Losses // Gynecological Endocrinology. 2017. Vol. 33, No.1. P. 36–40.
- Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., Gonzalez-Monfort M., Bau D. et al. The Diagnosis of Chronic Endometritis in Infertile Asymptomatic Women. A Comparative Study of Histology, Microbial Cultures, Hysteroscopy, and Molecular Microbiology // Am J Obstet Gynecol. 2018. Vol. 218. No. 6. P. 602.e1–602.e16.
- Zolghadri J., Momtahan M., Aminian K., Ghaffarpasand F., Tavana Z. The Value of Hysteroscopy in Diagnosis of Chronic Endometritis in Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011. Vol. 155, No. 2. P. 217–220.
- Радзинский В. Е., Петров Ю. А., Полина М. Л. Хронический эндометрит: современные аспекты // Кубан. науч. мед. вестник. 2017. Т. 24, № 5. С. 69–74.
- Белюсова Т. Е., Холмогорова И. Е. Импульсная электротерапия в восстановительном лечении трубно-перитонеального бесплодия // Современ. технологии в медицине. 2010. № 1. С. 35–38.

## REFERENCES

- Di Paola R., Garzon S., Giuliani S., Laganà A. S. et al. Are we Choosing the Correct FSH Starting Dose during Controlled Ovarian Stimulation for Intrauterine Insemination Cycles? Potential Application of a Nomogram Based on Woman's Age and Markers of Ovarian Reserve // Arch Gynecol Obstet. 2018. Vol. 298. No. 5. P. 1029–1035.
- Burnik Papler T., Vrtačnik Bokal E., Prosenc Zmrzljak U. et al. PGR and PTX3 Gene Expression in Cumulus Cells From Obese and Normal Weighting Women after Administration of Long-Acting Recombinant Follicle-Stimulating Hormone for Controlled Ovarian Stimulation // Arch Gynecol Obstet. 2019. Vol. 299. No. 3. P. 863–871.
- Petrov Yu. A. Zdorove semi – zdorove natsii ; 2nd ed., revised. Moscow : Meditsinskaya kniga, 2020. 320 p. (In Russian).
- Petrov Yu. A. Khronicheskii endometrit. Moscow : Meditsinskaya kniga, 2018. 240 p. (In Russian).
- Wiesenfeld H. C., Hillier S. L., Meyin L. A., Amortegui A. J., Sweet R. L. Subclinical Pelvic Inflammatory Disease and Infertility // Obstet Gynecol. 2012. No. 120 (1). P. 37–43.
- Yakovchuk E. K., Sulima A. N., Rybalka A. N., Dizha M. A., Anikin S. S., Simacheva S. A. Chronic Endometritis: State-Of-The-Art, Main Aspects of Pathogenesis, Impact on Reproductive Function // Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2016. Vol. 16. No. 5. P. 37–41.
- Radzinsky V. E., Kostin I. N., Polina M. L., Petrov Yu. A., Gasanova B. M. Diagnostic Significance of Chronic Endometritis Macrotypes Differentiation among Women with Reproductive Losses // Gynecological Endocrinology. 2017. Vol. 33, No.1. P. 36–40.
- Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., Gonzalez-Monfort M., Bau D. et al. The Diagnosis of Chronic Endometritis in Infertile Asymptomatic Women. A Comparative Study of Histology, Microbial Cultures, Hysteroscopy, and Molecular Microbiology // Am J Obstet Gynecol. 2018. Vol. 218. No. 6. P. 602.e1–602.e16.
- Zolghadri J., Momtahan M., Aminian K., Ghaffarpasand F., Tavana Z. The Value of Hysteroscopy in Diagnosis of Chronic Endometritis in Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011. Vol. 155, No. 2. P. 217–220.
- Radzinskii V. E., Petrov Yu. A., Polina M. L. Khronicheskii endometrit: sovremennye aspekty // Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik. 2017. Vol. 24, No. 5. P. 69–74. (In Russian).
- Belousova T. E., Kholmogorova I. E. Impulse Electrotherapy in the Rehabilitation Treatment of Tubal-Peritoneal Infertility // Modern Technologies in Medicine. 2010. No.1. P. 35–38. (In Russian).

12. Prinz J. SCENAR for Pain Relief & Chronic Illness // Natural Medicine. 2014. No. 13. P. 26–27.
13. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Сев.-Кавказ. науч. центр высш. шк. 3-е изд., доп. Ростов н/Д : Изд-во Ростов. гос. мед. ун-та, 1990. 223 с.
14. Халафян А. А. Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М. : БИНОМ, 2010. 496 с.
12. Prinz J. SCENAR for Pain Relief & Chronic Illness // Natural Medicine. 2014. No.13. P. 26–27.
13. Garkavi L. Kh., Kvakina E. B., Ukolova M. A. Adaptatsionnye reaktsii i rezistentnost organizma. Sev.-Kavk. nauch. tsentr vyssh. shk. 3rd rev. ed. Rostov-on-Don : Izd-vo Rostovskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta 1990. 223 p. (In Russian).
14. Khalafian A. A. Statistica 6. Matematicheskaya statistika s elementami teorii veroiatnostei. Moscow : BINOM, 2010. 496 p. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

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

ORCID: 0000-0002-2348-8809.

E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

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

ORCID: 0000-0003-1676-4649.

E-mail: anastasya1997@bk.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

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

ORCID: 0000-0002-2348-8809.

E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

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

ORCID: 0000-0003-1676-4649.

E-mail: anastasya1997@bk.ru



## АНЕМИЯ У ДОНОРОВ, ЧАСТО СДАЮЩИХ КРОВЬ

И. М. Воротников<sup>1,2</sup>, В. А. Разин<sup>2</sup>, И. М. Ламзин<sup>1,2</sup>, М. Э. Хапман<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ульяновская областная станция переливания крови, Ульяновск, Россия

<sup>2</sup> Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

**Цель** – оценка особенностей развития анемии у часто сдающих кровь доноров. **Материал и методы.** На базе Ульяновской областной станции переливания крови проведено нерандомизированное ретроспективное исследование за период с 2017 по 2018 г., в которое вошли доноры крови, относящиеся к категории часто сдающих. Исследовали 249 общих анализов крови доноров, которые были поделены на 2 группы: группа 1 – доноры, часто сдающие кровь (122 человека), группа 2 – доноры, часто сдающие плазму (127 человек). Изучены исходные показатели общего анализа крови доноров и их анализы через год. **Результаты.** В группе доноров цельной крови, по сравнению с донорами плазмы, через год от исходной точки отмечены статистически значимо более низкие показатели содержания эритроцитов как среди мужчин, так и среди женщин. Также статистически значимые различия анализов были отмечены в концентрации гемоглобина: по сравнению с донорами плазмы, у активных доноров крови среднее содержание гемоглобина было ниже почти на 5 г/л ( $p = 0,020$ ) – у мужчин и на 6,3 г/л ( $p = 0,021$ ) – у женщин.

**Ключевые слова:** анемия, донор крови, донор плазмы, эритропоэз.

**Шифр специальности:** 14.01.04 Внутренние болезни.

**Автор для переписки:** Разин Владимир Александрович, e-mail: razin1975@mail.ru

### ВВЕДЕНИЕ

Вопрос предотвращения развития железодефицитных анемий у доноров крови является приоритетным в трансфузиологии. Установлено, что многократные донации могут вызвать снижение уровня гемоглобина [1–2], что, в свою очередь, приводит к железодефицитной анемии – одной из основных причин временных медицинских отводов от донорства [3–5].

Потери железа фиксируются не только при донации цельной крови и эритромазсы, но и у лиц, сдающих плазму и тромбоциты [6]. Однако исследований, направленных на выявление особенностей развития

анемии у регулярных доноров в зависимости от вида донаций, недостаточно.

**Цель** – исследование общего анализа крови для оценки особенностей развития анемии у часто сдающих кровь доноров в зависимости от вида донации.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все доноры перед сдачей крови или ее компонентов проходят лабораторное обследование. Его результаты приняты в исследовании за исходные. В качестве конечных результатов были оценены показатели по-

## ANEMIA IN FREQUENT BLOOD DONORS

I. M. Vorotnikov<sup>1,2</sup>, V. A. Razin<sup>2</sup>, I. M. Lamzin<sup>1,2</sup>, M. E. Khapman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ulyanovsk Regional Blood Donor Center, Ulyanovsk, Russia

<sup>2</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

**The study aims** to study the features of anemia development in donors who often donate blood. **Material and methods.** A non-randomized retrospective study in the Ulyanovsk Regional Blood Donor Center is conducted. The study includes blood donors who fall into the category of frequently donating from 2017 to 2018. A total of 249 blood donors are examined, which are divided into two groups: in the first group 122 people often donating blood, in the second group 127 people often donating plasma. The general blood tests were made and analyzed initially and in a year. **Results.** In the group of whole blood donors, compared to plasma donors, after a year from the starting point, significantly lower red blood cell counts were observed, among both men and women. In addition, statistically significant differences were noted in the hemoglobin concentration of the active blood donors compared with plasma donors. The average hemoglobin content was lower by almost 5 g / l ( $p = 0.020$ ) in men and by 6.3 g / l ( $p = 0.021$ ) in women.

**Keywords:** anemia, blood donor, plasma donor, erythropoiesis.

**Code:** 14.01.04 Internal Diseases.

**Corresponding Author:** Vladimir A. Razin, e-mail: razin1975@mail.ru

следнего обследования, проведенного через один год после первого контрольного анализа.

На базе Ульяновской областной станции переливания крови с 2017 по 2018 г. проведено нерандомизированное ретроспективное исследование общего анализа крови (ОАК) доноров, относящихся к категории часто сдающих: часто сдающие цельную кровь доноры – наличие 5 кроводач в течение года у мужчин и 4 – у женщин; часто сдающие плазму доноры – 9 и более донаций плазмы.

Всего исследовано 249 ОАК доноров, соответствовавших условиям включения. Все доноры, в зависимости от вида донации, были поделены на 2 группы: группа 1 – 122 донора, часто сдающих цельную кровь; группа 2 – 127 доноров, часто сдающих плазму.

Результатом исследования ОАК явилось выявление анемии у доноров. Анализ дополнительных исходов не проводился. В качестве критериев анемии были приняты показатели, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения для диагностики анемий:

- у мужчин число эритроцитов < 4,0 млн/мкл, Hb < 130 г/л, Ht < 39 %,
- у женщин число эритроцитов < 3,8 млн/мкл, Hb < 120 г/л, Ht < 36 % [7].

План и дизайн исследования согласованы и одобрены этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, протокол № 3 от 23.03.2018.

Статистический анализ проводили с применением программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). При описании данных при нормальном распределении использовали среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Проверку на нормальность осуществляли с использованием теста Шапиро – Уилка. Для сравнения двух независимых выборок использовали параметрический t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении). Для сравнения качественных показателей применяли критерий  $\chi^2$  с учетом поправки Йетса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для уточнения особенностей развития железодефицитной анемии у доноров в зависимости от вида донации проведено нерандомизированное ретроспективное исследование общего анализа крови, целью которого стало комплексное исследование показателей метаболизма железа.

В группе 1 доноров цельной крови преобладали мужчины – 76 (62,3 %) человек, средний возраст составил  $48,91 \pm 9,70$  года. В группе 2 доноров плазмы также было большинство мужчин – 66 (51,9 %) человек ( $p = 0,100$ ,  $\chi^2 = 2,708$ ), возрастной состав участников был сопоставимым –  $49,22 \pm 10,94$  года ( $p = 0,799$ ).

Оценка исходных клинических и лабораторных показателей продемонстрировала гомогенность между группами по всем признакам, что позволяет проводить дальнейшее сопоставление (табл. 1).

Таблица 1

### Характеристики и основные показатели эритропоэза доноров в начале исследования

Показатель		Группа 1, часто сдающие кровь доноры (n = 122)	Группа 2, часто сдающие плазму доноры (n = 127)	p
Эритроциты, *1012/л, Me $\pm$ m	мужчины	$4,62 \pm 0,40$	$4,59 \pm 0,39$	0,749
	женщины	$4,35 \pm 0,47$	$4,32 \pm 0,47$	0,849
Цветной показатель, Me $\pm$ m	мужчины	$0,93 \pm 0,07$	$0,96 \pm 0,04$	0,148*
	женщины	$0,92 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,03$	0,372*
Гемоглобин, г/л, Me $\pm$ m	мужчины	$143,2 \pm 18,69$	$144,2 \pm 15,41$	0,772
	женщины	$130,2 \pm 15,82$	$132,2 \pm 15,70$	0,451*
Гематокрит, %, Me $\pm$ m	мужчины	$42,33 \pm 2,64$	$42,80 \pm 2,91$	0,477*
	женщины	$41,39 \pm 2,77$	$40,36 \pm 2,86$	0,342*
MCV (фл), Me $\pm$ m		$92,36 \pm 1,30$	$92,21 \pm 1,47$	0,866
MCH (пг), Me $\pm$ m		$28,56 \pm 0,44$	$28,09 \pm 0,56$	0,645
MCHC (г/дл), Me $\pm$ m		$33,88 \pm 0,16$	$34,17 \pm 0,27$	0,752
RDW (%), Me $\pm$ m		$15,51 \pm 0,37$	$15,70 \pm 0,48$	0,892

Примечание: \* – достоверные различия между группами,  $p < 0,05$ .

Через год с момента первой сдачи крови по ОАК доноров крови в группе 1 выявлены 9 человек с анемией (7,4 %), в группе 2 доноров плазмы их численность была сопоставимой – 8 (6,3 %) ( $p = 0,736$ ).

В обеих группах доноров через год активных донаций в ОАК наблюдалось снижение показателей кро-

ви, однако в группе доноров цельной крови оно было более выраженным.

В группе доноров цельной крови, по сравнению с донорами плазмы, через год от исходной точки в ОАК отмечены статистически значимо более низкие показатели содержания эритроцитов как среди

мужчин, так и среди женщин. Также статистически значимые различия были отмечены в концентрации гемоглобина. По сравнению с донорами плазмы у активных доноров крови среднее содержание гемогло-

бина было ниже почти на 5 г/л ( $p = 0,020$ ) – у мужчин и на 6,3 г/л ( $p = 0,021$ ) – у женщин.

Статистически значимых различий в концентрации других показателей не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

### Характеристики и основные показатели эритропоэза доноров через 1 год

Показатель		Группа 1, часто сдающие кровь доноры (n = 122)	Группа 2, часто сдающие плазму доноры (n = 127)	p
Эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л, Me ± m	мужчины	4,05 ± 0,41	4,40 ± 0,39	0,015
	женщины	4,02 ± 0,45	4,28 ± 0,46	0,030
Цветной показатель, Me ± m	мужчины	0,91 ± 0,06	0,93 ± 0,04	0,189
	женщины	0,90 ± 0,05	0,91 ± 0,04	0,430
Гемоглобин, г/л, Me ± m	мужчины	136,46 ± 12,60	141,36 ± 12,09	0,020*
	женщины	124,4 ± 10,05	130,7 ± 16,16	0,021*
Гематокрит, %, Me ± m	мужчины	40,65 ± 2,62	41,55 ± 2,88	0,161
	женщины	39,12 ± 2,77	40,10 ± 2,80	0,445
MCV (фл), Me ± m		89,31 ± 1,32	91,88 ± 1,40	0,744
MCH (пг), Me ± m		27,51 ± 0,45	27,13 ± 0,49	0,915
MCHC (г/дл), Me ± m		33,10 ± 0,16	33,87 ± 0,17	0,842
RDW (%), Me ± m		14,55 ± 0,38	15,10 ± 0,40	0,440

Примечание: \* – достоверные различия между группами,  $p < 0,05$ .

Как отмечено в [11, с. 91], «в настоящее время вопросы донорства во всем мире регламентируются рядом нормативных документов. Однако донорство является определенной нагрузкой на организм и соблюдение “донорского режима” не исключает возможность развития латентного дефицита железа, частота которого среди доноров, по данным некоторых авторов из стран Европы, Канады и Австралии, составляет от 10 до 50 %». По данным ряда авторов, с железодефицитными состояниями сталкиваются не только доноры цельной крови и эритроцитной массы, но и доноры плазмы и тромбоцитов [6].

В динамике первого года наблюдения частота развития железодефицитной анемии у доноров цельной крови и у доноров плазмы оказалась сопоставимой.

При сравнении ОАК в обеих группах отмечено снижение показателей красной крови, однако в группе доноров цельной крови оно было более выражен-

ным. Полученные данные совпадают с результатами исследования О. И. Матрохиной и соавт. [12], которые сообщили о наличии железодефицитного состояния у доноров всех видов донаций.

Статистические различия между группами наблюдались по показателям уровня эритроцитов и гемоглобина. У доноров цельной крови показатели были достоверно ниже, т. к. регулярное донорство сопровождается изменениями эритропоэза, качественными и количественными изменениями эритроцитов [13].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у доноров, отнесенных к категории часто сдающих, частота развития анемии не зависит от вида донации, однако у доноров цельной крови более выражен дефицит эритроцитов и гемоглобина.

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

### ЛИТЕРАТУРА

- Reddy K. V., Shastry S., Raturi M., Baliga B. P. Impact of Regular Whole-Blood Donation on Body Iron Stores // *Transfus Med Hemother*. 2020. Vol. 47 (1). P. 75–79.
- Lobier M., Niittymäki P., Nikiforow N., Palokangas E., Larjo A., Mattila P., Castrén J., Partanen J., Arvas M. FinDonor 10 000 Study: a Cohort to Identify Iron Depletion and Factors Affecting it in Finnish Blood Donors // *Vox Sang*. 2020. Vol. 115 (1). P. 36–46.
- Al Shaer L., Sharma R., Abdul Rahman M. Analysis of Blood Donor Pre-Donation Deferral in Dubai: Characteristics and Reasons // *J Blood Med*. 2017. Vol. 8. P. 55–60.

### REFERENCES

- Reddy K. V., Shastry S., Raturi M., Baliga B. P. Impact of Regular Whole-Blood Donation on Body Iron Stores // *Transfus Med Hemother*. 2020. Vol. 47 (1). P. 75–79.
- Lobier M., Niittymäki P., Nikiforow N., Palokangas E., Larjo A., Mattila P., Castrén J., Partanen J., Arvas M. FinDonor 10 000 Study: a Cohort to Identify Iron Depletion and Factors Affecting it in Finnish Blood Donors // *Vox Sang*. 2020. Vol. 115 (1). P. 36–46.
- Al Shaer L., Sharma R., Abdul Rahman M. Analysis of Blood Donor Pre-Donation Deferral in Dubai: Characteristics and Reasons // *J Blood Med*. 2017. Vol. 8. P. 55–60.

4. Ngoma A. M., Goto A., Nollet K. E. Blood Donor Deferral among Students in Northern Japan: Challenges Ahead // *Transfus Med Hemother*. 2014. Vol. 41 (4). P. 251–256.
5. Рогачевский О. В., Жибурт Е. Б., Чемофанов И. Г., Моисеев С. В. Железодифицитная анемия у доноров крови // *Клинич. фармакология и терапия*. 2018. № 3. С. 4–9.
6. Li H., Condon F., Kessler D., Nandi V., Rebosa M., Westerman M., Shaz B. H., Ginzburg Y. Evidence of relative iron deficiency in platelet- and plasma-pheresis donors correlates with donation frequency // *J Clin Apher*. 2016. Vol. 31, No. 6. P. 551–558.
7. UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva : World Health Organization, 2001. URL: <https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/> (дата обращения: 10.12.2019).
8. Booth A., Lim K., Capper H., Irving D. Iron Status and Dietary Iron Intake of Female Blood Donors // *Transfusion*. 2014. Vol. 54. P. 770–774.
9. Goldman M., Uzicanin S., Scalia V., O'Brien S. Iron Deficiency in Canadian Blood Donors // *Transfusion*. 2014. Vol. 4. P. 775–779.
10. Rigas A., Sørensen C., Pedersen O. B., Petersen M.S. Predictors of Iron Levels in 14,737 Danish Blood Donors: Results from the Danish Blood Donor Study // *Transfusion*. 2014. Vol. 54. P. 789–796.
11. Базарный В. В., Гаренских Н. В. Характеристика эритронов у доноров крови // *Вестник Урал. мед. академ. науки*. 2014. № 3. С. 91–92.
12. Матрохина О. И., Зайцева Г. А., Платонова Г. К., Куликова М. М. Обмен железа у лиц, награжденных знаком «Почетный донор России» // *Вестник Службы крови России*. 2013. № 3. С. 27–30.
13. Дерпак Ю. Ю. Комплексная оценка морфологических изменений и физических свойств эритроцитов у активных доноров крови // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. № 18 (7). С. 54–59.
4. Ngoma A. M., Goto A., Nollet K. E. Blood Donor Deferral among Students in Northern Japan: Challenges Ahead // *Transfus Med Hemother*. 2014. Vol. 41 (4). P. 251–256.
5. Rogachevsky O. V., Zhiburt E. B., Chemodanov I. G., Moiseev S. V. Iron-deficiency Anemia in Blood Donors // *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018. No. 27 (3). P. 4–9. (In Russian).
6. Li H., Condon F., Kessler D., Nandi V., Rebosa M., Westerman M., Shaz B. H., Ginzburg Y. Evidence of Relative Iron Deficiency in Platelet- and Plasma-Pheresis Donors Correlates with Donation Frequency // *J Clin Apher*. 2016. Vol. 31(6). P. 551–558.
7. UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization. URL: [https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/WHO\\_NHD\\_01.3/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/) (accessed: 10.12.2019).
8. Booth A., Lim K., Capper H., Irving D. Iron Status and Dietary Iron Intake of Female Blood Donors // *Transfusion*. 2014. Vol. 54. P. 770–774.
9. Goldman M., Uzicanin S., Scalia V., O'Brien S. Iron Deficiency in Canadian Blood Donors // *Transfusion*. 2014. Vol. 4. P. 775–779.
10. Rigas A., Sørensen C., Pedersen O. B., Petersen M.S. Predictors of Iron Levels in 14,737 Danish Blood Donors: Results from the Danish Blood Donor Study // *Transfusion*. 2014. Vol. 54. P. 789–796.
11. Bazarnyi V. V., Garensikh N. V. Kharakteristika E ritrona u donorov krovi // *Vestnik Uralskoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2014. No. 3. P. 91–92. (In Russian).
12. Matrokhina O. I., Zaitseva G. A., Platonova G. K., Kulikova M. M. Obmen zheleza u lits, nagrazhdennykh znakom "Pochetnyi donor Rossii" // *Vestnik Sluzhby krovi Rossii*. 2013. No. 3. P. 27–30. (In Russian).
13. Derpak Yu. Yu. Kompleksnaia otsenka morfologicheskikh izmenenii i fizicheskikh svoistv eritrotsitov u aktivnykh donorov krovi // *Zdorove i obrazovanie v XXI veke*. 2016. No. 18 (7). P. 54–59. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Воротников Илья Михайлович** – руководитель выездной бригады, Ульяновская областная станция переливания крови, Ульяновск, Россия; аспирант, Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия.  
ORCID: 0000-0001-5725-7550.

E-mail: Batman26121989@mail.ru

**Разин Владимир Александрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия.

ORCID: 0000-0002-8557-1296.

E-mail: razin1975@mail.ru

**Ламзин Иван Михайлович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением заготовки крови и ее компонентов, Ульяновская областная станция переливания крови, Ульяновск, Россия.

ORCID: 0000-0002-7660-8843.

E-mail: ivanlamzin@gmail.com

**Хапман Марат Эрикович** – кандидат медицинских наук, главный врач, Ульяновская областная станция переливания крови, Ульяновск, Россия.

ORCID: 0000-0001-6144-1019.

**ABOUT THE AUTHORS**

**Ilya M. Vorotnikov** – Head of the Visiting Team, Ulyanovsk Regional Blood Donor Center, Ulyanovsk, Russia; Postgraduate, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

ORCID: 0000-0001-5725-7550.

E-mail: Batman26121989@mail.ru.

**Vladimir A. Razin** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Faculty Therapy Department, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-8557-1296.

E-mail: razin1975@mail.ru

**Ivan M. Lamzin** – Candidate of Sciences (Medicine), Head, Department of Procurement of Blood and Its Components, Ulyanovsk Regional Blood Donor Center, Ulyanovsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-7660-8843.

E-mail: ivanlamzin@gmail.com

**Marat E. Khapman** – Candidate of Sciences (Medicine), Chief Medical Officer, Ulyanovsk Regional Blood Donor Center, Ulyanovsk, Russia.

ORCID: 0000-0001-6144-1019.



# РИСК РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ, И ИХ ОТНОШЕНИЕ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Е. В. Бондаренко<sup>1,2</sup>, О. А. Ефремова<sup>1</sup>, Л. А. Камышникова<sup>1</sup>, М. А. Гайворонская<sup>1</sup>, Ю. С. Павлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

<sup>2</sup> Борисовская центральная районная больница, Белгород, Россия

**Цель** – определить риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт, и выявить их отношение к антикоагулянтной терапии. **Материал и методы.** В основную группу вошли 28 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт. В группу сравнения вошли 30 сопоставимых по полу и возрасту пациентов с фибрилляцией предсердий без инсульта в анамнезе. Учитывались ответы пациентов на вопросы составленного опросника, данные анамнеза, прием лекарственных средств, осложнения после терапии с проведением оценки по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED. **Результаты.** Подтвержден высокий риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: средний балл у пациентов основной группы по шкале CHA2DS2-VASc – 4,5 (3; 5). Выявлена их недостаточная приверженность к приему антикоагулянтов: только 42,87 % принимали прямые оральные антикоагулянты; 17,86 % – варфарин; 35,7 % – ацетилсалициловую кислоту и/или клопидогрел. При этом на вопрос, были ли им назначены антикоагулянты, 92,8 % пациентов дали положительный ответ; 60,7 % респондентов подтвердили прекращение приема антикоагулянтов с указанием следующих причин: «высокая стоимость лечения» – 10,7 %; «много лекарств» – 10,7 %; «не считаю нужным» – 7,1 %; «боюсь кровотечения» – 7,1 %; «не помню» – 7,1 %; «неудобно ходить в поликлинику для контроля МНО» – 17,8 % пациентов.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, неклапанная фибрилляция предсердий, антикоагулянт, прямые оральные антикоагулянты, амбулаторный и госпитальный этапы лечения.

**Шифр специальности:** 14.01.04 Внутренние болезни.

**Автор для переписки:** Камышникова Людмила Александровна, e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является важной медицинской проблемой в связи с широкой распространенностью и повышенным риском общей летальности (до 50 % – у мужчин и до 90 % – у женщин). ФП в 5 раз повышает риск ишемического инсульта (ИИ) [1], который в основном имеет кардиоэмболическое происхождение вследствие тромбообразования в левом предсердии или его ушке [2]. Замедление кровотока, системная и локальная активация системы свертывания крови, дисфункция эндотелия способствуют развитию тромбоза. Около 80 % инсультов являются ишемическими, и именно кардиоэмболические инсульты имеют наиболее неблагоприятный прогноз [2]. Риск летального исхода у больных с инсультом при наличии ФП в 2 раза выше, кроме того, в 1,5 раза возрастают затраты на лечение [1].

Поэтому профилактика инсульта занимает центральное место в лечении ФП, и многие факторы риска, ведущие к ее развитию, также являются факторами риска его тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Некоторые факторы риска являются независимыми предикторами риска инсульта и используются для формирования различных шкал его стратификации [3]. Основной шкалой для стратификации ри-

ска, согласно рекомендациям экспертов, является CHA2DS2-VASc [1–2]. По мнению А. В. Анисимовой и соавт., «первичная профилактика инсульта является задачей и кардиологов, и терапевтов... В то же время вторичная профилактика инсульта часто ложится на плечи неврологов» [4, с. 65]. Вторичная профилактика ИИ диктует необходимость пожизненного назначения антикоагулянтов.

Длительное время антагонист витамина К (АВК) – варфарин – являлся единственным пероральным антикоагулянтом, поскольку имел убедительные доказательства снижения риска ИИ на 2/3, а риска смерти у больных ФП (SPAF-I, SPAF-II, AFASAK-1, BAATAF, EAF, SPINAF, CAFA) – на 1/4 [2]. «Метаанализ... продемонстрировал, что индивидуально подобранная доза варфарина по уровню международного нормализованного отношения (МНО) существенно снижает риск возникновения ИИ (на 68 %) или системных эмболий в сравнении с плацебо, а общая смертность на фоне приема терапевтических доз варфарина снижается на 33 %» [4, с. 65].

При этом на практике применение варфарина вызывает ряд сложностей, связанных с узким диапазоном МНО в значениях 2,0–3,0; с множественными



лекарственными взаимодействиями; с продуктами, содержащими витамин К, которые значимо снижают антикоагулянтное действие препарата; с генетическими дефектами, изменяющими метаболизм варфарина в организме [4]. Для прогнозирования удержания МНО в терапевтическом окне экспертами в 2016 г. было предложено использовать индекс SAmе-TT2R2 [5], однако этот индекс не был валидизирован в крупных когортных исследованиях, и до конца не ясно, насколько оправдано его широкое использование.

В настоящее время в клинической практике все чаще используют три прямых оральных антикоагулянта (ПОАК), не являющихся АВК, которые были одобрены в различных рекомендациях для профилактики инсульта при неклапанной ФП: прямые ингибиторы фактора Ха – аписабан и ривароксабан, а также прямой ингибитор тромбина – дабигатран [6].

С варфарином сравнивали дабигатрана этаксилат в исследовании RE-LY, ривароксабан – в исследовании ROCKET-AF, аписабан – в исследовании ARISTOTLE [2]. Все зарегистрированные в РФ препараты показали эффективность в отношении профилактики тромбоэмболий и инсульта, а также в снижении риска общей смертности.

Значительный успех достигнут в лечении нарушений ритма сердца. Идет расширение линейки антиаритмических препаратов, совершенствуются хирургические и электрические методы лечения аритмий, однако существует еще ряд проблем. Развитие побочных явлений при одновременном применении антиаритмиков и антикоагулянтов вызывает негативное

отношение у пациентов и даже врачей к назначению антикоагулянтов для длительного применения. Это обусловлено также недостаточностью информации о влиянии этих препаратов на различные органы и системы при полиморбидной патологии.

Постоянно растущее число пациентов с ФП требует четкой стратегии лечения. На фармацевтическом рынке представлено большое количество антикоагулянтов, и перед практическим врачом всегда стоит проблема выбора антикоагулянта в период реабилитации больных с нарушениями ритма, перенесших ИИ.

**Цель** – определить риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт, и выявить их отношение к антикоагулянтной терапии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основную группу были отобраны 28 пациентов с неклапанной ФП, ранее перенесших ишемический инсульт, в группу сравнения – 30 пациентов с неклапанной ФП без инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА) в анамнезе, сопоставимых по возрасту. Отбор пациентов проводился с января 2018 г. по декабрь 2019 г. в Городской больнице № 2 г. Белгорода. Получено информированное письменное согласие на участие в исследовании от пациентов и разрешение этического комитета Белгородского государственного национального исследовательского университета на его проведение от 19.12.2017 № 27. Основные данные пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

## RISK OF DEVELOPMENT OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE AND ATRIAL FIBRILLATION, AND THEIR OPINION ON ANTICOAGULANT THERAPY

E. V. Bondarenko<sup>1,2</sup>, O. A. Efremova<sup>1</sup>, L. A. Kamyshnikova<sup>1</sup>, M. A. Gaivoronskaya<sup>1</sup>, Yu. S. Pavlova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

<sup>2</sup> Borisovskaya Central Regional Hospital, Belgorod, Russia

**The study aims** to determine the risk of thromboembolic complications and to get the opinion of patients with ischemic stroke and atrial fibrillation on anticoagulant therapy. **Material and methods.** The main group included 28 patients with non-valvular atrial fibrillation after ischemic stroke. The comparison group included 30 patients, matched by sex and age, with atrial fibrillation without a prior history of stroke. We analyzed feedback from patients, medical histories, drug administration, complications after the therapy, points on the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scoring systems. **Results.** Patients with atrial fibrillation have a high risk of thromboembolic complications: in patients in the main group, the mean CHA2DS2-VASc score was 4.5 (3; 5). Insufficient adherence to anticoagulants in the main group was revealed. Only 42.9 % of patients took direct oral anticoagulants, 17.86 % took warfarin and 35.7 % took acetylsalicylic acid and/or clopidogrel. At the same time, when asked whether anticoagulants were prescribed, almost all patients (92.8 %) answered positively. Some respondents (60.7 %) confirmed the discontinuation of anticoagulants, indicating the following reasons: "high cost of treatment" – 10.7 %; "a lot of drugs" – 10.7 %; "I do not consider it to be necessary" – 7.1%; "I'm afraid of bleeding" – 7.1 %; "I don't remember" – 7.1 %; "it is inconvenient to go to the clinic to control INR" – 17.8 % of patients.

**Keywords:** ischemic stroke, non-valvular atrial fibrillation, anticoagulant, direct oral anticoagulant (DOAC), outpatient and hospital treatment stages.

**Code:** 14.01.04 Internal Diseases.

**Corresponding Author:** Lyudmila A. Kamyshnikova, e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Таблица 1

## Характеристика основных клинико-анамнестических данных пациентов, включенных в исследование

Параметр	Основная группа n = 28	Группа сравнения n = 30
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	69,6 (62; 74)	68,4 (61; 72)
Мужской пол, n (%)	18 (64,3)	19 (63,3)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	17 (60,7)	20 (66,7)
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	18 (64,3)	18 (60)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	28 (100)	30 (100)
Инсульт, мес. назад	11 (5; 17)	0
Длительность заболевания ФП, Me (Q1; Q3), лет	4,7 (2,6; 6,4)	3,8 (2,0; 5,1)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	9 (32,1)	9 (30)
Персистирующая форма ФП, n (%)	10 (35,8)	10 (33,3)
Постоянная форма ФП, n (%)	9 (32,1)	11 (36,6)
Баллы по CHA2DS2-VASc, Me (Q1; Q3)	4,5 (3; 5)	2,75 (2; 4)

Критерии включения в исследование: наличие неклапанной ФП; наличие 2 баллов при расчете риска ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc у мужчин и 3 баллов – у женщин. Из исследования исключались пациенты с клапанной ФП (средне-тяжелым и тяжелым митральным стенозом или механическим протезом клапанов сердца), тиреотоксикозом, онкологическими заболеваниями в анамнезе.

Все пациенты отвечали на вопросы составленного опросника, им проводилась стандартная лабораторная и инструментальная диагностика. В индивидуальных анкетах отмечали данные анамнеза: дату начала фибрилляции предсердий; дату перенесенного инсульта; сопутствующую патологию; все лекарственные средства, которые принимает пациент; наличие кровотечений и ТЭО. Оценку проводили по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Statistica 6.0. Применялись методы описательной статистики с определением медианы (Me) и интерквартильного размаха с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Для оценки статистически значимых различий между группами по количественным признакам использовался критерий Манна – Уитни. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующими расчетами критерия  $\chi^2$ , отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) 95 %. Нормальность распределения проверялась при помощи теста Шапиро – Уилка. Статистически значимыми изменениями показателей считали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты отвечали на вопросы составленного опросника, при наличии затруднений (неврологическом дефиците) это делали ухаживающие родственники. Опросник был составлен, чтобы выяснить, знает ли пациент о наличии у него ФП и о том, что ФП является фактором риска повторного инсульта; осведомлен ли

он о необходимости постоянного приема антикоагулянтов, а также от кого и когда он получил эту информацию; были ли назначены антикоагулянты врачом, который установил диагноз ФП; какой антикоагулянт и в какой дозе принимает пациент и/или принимал ранее; прекращал ли он прием антикоагулянтов, если да, то почему; его информированность и готовность выполнять рекомендации врача по назначенной терапии; его информированность о рисках кровотечения и необходимости контроля МНО, функции почек; отношение пациента к антикоагулянтам и понимание их значимости; имеется ли у пациента желание узнать больше о своем заболевании и его лечении; считает ли он необходимым принимать ацетилсалициловую кислоту.

На вопрос, знает ли пациент о наличии у него ФП, утвердительно ответили в основной группе – 24 (85,7 %), в группе сравнения – 29 (96,7 %) пациентов,  $p > 0,05$ . По нашему мнению, более низкий показатель осведомленности о заболевании в основной группе объясняется неврологическим статусом больных, перенесших инсульт. В свою очередь, незаинтересованность в информированности и приводит к низкой приверженности к лечению и впоследствии к инсульту.

Полученный результат об информированности о ФП в группах (48,3 % – в основной, и 51,8 % – в группе сравнения) был значительно выше данных, представленных И. А. Золотовской и соавт. [7].

На вопрос о том, является ли ФП фактором риска повторного инсульта, утвердительно ответили 9 (32,1 %) пациентов в основной группе и 10 (33,3 %) – в группе сравнения,  $p > 0,05$ . На наш взгляд, врачам как первичного звена, так и стационаров следует чаще информировать пациента об этом риске для повышения приверженности к приему антикоагулянтов и снижения риска ТЭО.

С необходимостью постоянного приема антикоагулянтов согласились лишь 8 (28,6 %) пациентов основной группы и 10 (33,3 %) – группы сравнения,  $p > 0,05$ , что свидетельствует о низкой информированно-

сти пациентов по данному вопросу в обеих группах. На вопрос о том, от кого и когда была получена информация об антикоагулянтной терапии, эти же пациенты ответили, что от врача при назначении препарата.

На вопрос о том, были ли назначены антикоагулянты врачом, который установил диагноз ФП, дали положительный ответ 15 (53,6 %) пациентов в основной группе и 15 (50 %) – в группе сравнения,  $p > 0,05$ .

Выявлена недостаточная приверженность к приему антикоагулянтов в основной группе: только 12 (42,87 %) пациентов принимали прямые оральные антикоагулянты (ПОАК); 5 (17,86 %) – варфарин; 10 (35,7 %) – ацетилсалициловую кислоту (АСК) и/или клопидогрель; 1 (3,57 %) пациент не принимал антитромботических препаратов. При этом на вопрос, были ли им назначены антикоагулянты, почти все пациенты (92,8 %) ответили утвердительно, а двое вспомнить об их назначении не смогли.

При анализе результатов антитромботической терапии в группе сравнения были следующие показатели: АСК и/или клопидогрель получали 15 (50 %) человек, варфарин – 8 (26,7 %), ПОАК – 7 (23,3 %). При этом у пациентов основной группы средний балл по шкале CHA2DS2-VASc составил 4,5 (3; 5), а в группе сравнения – 2,75 (2; 4),  $p > 0,05$ .

Наши данные сопоставимы с результатами исследования А. Ю. Карпова [8], в котором установлен прием АСК 50,6 % пациентов, варфарина – 23,1 %, дабигатрана – 8,3 %, ривароксабана – 19,4 %, апиксабана – 4,3 % больных. В 2015 г. М. V. Huisman и соавт. [9] в своем исследовании выявили, что частота использования ПОАК у пациентов с недавно диагностированной ФП превышала частоту назначения АВК в Европе и США. Однако имеется несколько исследований в европейских странах, которые выявили оптимальную частоту назначения антикоагулянтов пациентам с ФП [10].

На вопрос о прекращении приема антикоагулянтов 17 (60,7 %) пациентов в основной группе ответили утвердительно с указанием следующих причин: «высокая стоимость лечения» – 3 (10,7 %); «много лекарств» – 3 (10,7 %); «не считаю нужным» – 2 (7,1 %); «боюсь кровотечения» – 2 (7,1 %); «не помню» – 2 (7,1 %); «неудобно ходить в поликлинику для контроля МНО» – 5 (17,8 %). В группе сравнения по данному вопросу статистически значимых различий не выявлено.

Всем пациентам, получающим терапию варфарином, рекомендуется контроль МНО один раз каждые 4–6 недель [11]. Применять ПОАК проще, чем варфарин, из-за отсутствия необходимости контроля МНО и более редкого его взаимодействия с лекарствами и продуктами питания. Готовность выполнять рекомендации врача по назначенной терапии отметили 100 % пациентов в обеих группах.

Информированность о возможном риске кровотечений отметили 12 (42,8 %) пациентов в основной группе и 14 (46,7 %) – в группе сравнения,  $p > 0,05$ .

Для вторичной профилактики ИИ при высоком риске кровотечений по шкале HAS-BLEED и возрасте пациентов более 80 лет показано применение дабигатрана в дозах 110 мг × 2 раза в сутки. При низком риске кровотечений показано повышение дозы дабигатрана до 150 мг × 2 раза в сутки [12]. Рекомендован регулярный мониторинг функции почек у больных, получающих ПОАК (не реже одного раза в 6 месяцев) [11]. Информированность об этом отметили 3 (10,7 %)

пациента в основной группе и 4 (13,3 %) – в группе сравнения,  $p > 0,05$ .

Таким образом, выявлен недостаточный уровень информированности пациентов о риске кровотечения и необходимости контроля функции почек.

На вопрос о желании больше знать о своем заболевании и его лечении все пациенты в обеих группах дали положительный ответ.

По мнению Л. А. Бокерия и соавт. [11], следует выбирать антикоагулянт с учетом особенностей пациента, его приверженности к лечению, переносимости медикаментов и их стоимости. В отношении снижения риска ИИ преимущества перед варфарином отмечены только у дабигатрана в дозе 150 мг, а апиксабан при сравнении с варфарином доказал снижение общей летальности.

По мнению Т. Е. Морозовой и Н. А. Коньшко [13], «пациент должен играть ключевую роль в принятии решений по поводу его лечения. Повышение приверженности к лечению ОАК может достигаться путем назначения препаратов с удобным режимом приема, не требующим частого мониторинга МНО, и за счет снижения числа осложнений и побочных эффектов терапии» [13, с. 55]. Исследователи приходят к выводу, что назначение ривароксабана с однократным приемом для больных с ФП увеличивает приверженность пациентов к лечению.

С необходимостью приема АСК согласились 13 (46,4 %) пациентов в основной группе и 10 (33,3 %) – в группе сравнения,  $p > 0,05$ .

Доказано, что аспирин в монотерапии не дает эффективную профилактику ТЭО у пациентов с ФП. В исследовании GLORIA-AF доля больных с ФП и индексом по шкале CHA2DS2-VASc  $\geq 2$ , принимавших только аспирин, составила: в Европе – 9,8 %, в Северной Америке – 21,7 %; в Азии – 42,7 % [9]. В регистре GARFIELD-AF более 10 000 пациентов с ФП из разных стран не получали антикоагулянты, при этом 38,0 % пациентов имели CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  [14].

Антикоагулянтная терапия снижает, но не устраняет риск развития ИИ при неклапанной ФП. Так, у 1 пациента (3,6 %) в нашем исследовании на фоне приема 5 мг апиксабана 2 раза в день был диагностирован ИИ. Согласно европейским рекомендациям таким пациентам необходимы оценка приверженности к лечению, отмена антикоагулянта и возобновление антикоагулянтной терапии после ИИ. Эксперты ассоциации аритмологов предлагают придерживаться правила «1-3-6-12» дней в зависимости от тяжести инсульта по шкале NINDS [12]. У части больных с фибрилляцией предсердий ИИ или ТИА развиваются еще до назначения антикоагулянтов, в таких случаях следует придерживаться такого же правила.

В нашем исследовании у 2 (7,1 %) пациентов в основной группе были диагностированы инсульт и впервые выявленная ФП. Это существенно ниже по сравнению с литературными данными.

В ретроспективном когортном исследовании J. Jaakkola и соавт. [15] у 3 623 пациентов оценивали распространенность ИИ или ТИА как первого проявления ФП. Ишемический инсульт был первым клиническим проявлением ФП у 37 % пациентов младше 75 лет без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Авторы приходят к выводу, что впервые выявленная ФП является преимущественной причиной ИИ и не вызвана острым цереброваскулярным событием.

3 балла и более при оценке по шкале HAS-BLED имели 6 (21,4 %) пациентов из основной группы, что свидетельствовало о высоком риске развития кровотечения. В группе сравнения такой риск имели только 2 (6,7 %) пациента ( $p = 0,08$ ). У 1 (3,6 %) пациента из

основной группы в анамнезе было желудочно-кишечное кровотечение; в группе сравнения кровотечений и ТЭО в анамнезе не выявлено ( $p = 0,27$ ).

Была проведена оценка ассоциации анамнестических показателей с риском развития инсульта (табл. 2).

Таблица 2

Отношение шансов анамнестических показателей и риска развития инсульта

Фактор	ОШ	95 % ДИ
Возраст 65–74 года	2,19	2,05–3,12
Наличие АГ	1,18	1,11–1,31
Наличие ХСН	0,99	0,92–1,09
Отсутствие приема ОАК	2,26	1,86–2,74
Курение	1,09	1,01–1,18
Повышен уровень ЛПНП	1,10	1,06–1,15
Инсульт у родственников	1,01	0,93–1,09

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Установлено, что у пациентов в возрасте от 65 до 74 лет ИИ развивался в среднем на 18 % чаще на фоне сопутствующих АГ (ОШ = 1,18, 95 % ДИ: 1,11–1,31,  $p = 0,02$ ) и курения (ОШ = 1,09, 95 % ДИ: 1,01–1,18,  $p = 0,03$ ); на 10 % чаще при повышении уровня ЛПНП (ОШ = 1,10, 95 % ДИ: 1,06–1,15,  $p = 0,01$ ); в 2 раза чаще при отсутствии приема ОАК (ОШ = 2,26, 95 % ДИ: 1,86–2,74,  $p = 0,001$ ).

Из таблицы 2 видно, что значимая ассоциация с риском инсульта выявлена по ряду показателей, схожих с показателями шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Однако особенно опасен низкий уровень применения антикоагулянтов для первичной и вторичной профилактики инсульта при ФП.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявлено, что пациенты с ФП отличаются высоким риском развития тромбоэмболических осложнений: средний балл у пациентов в основной группе по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 4,5 (3; 5).

Также в основной группе выявлена недостаточная приверженность к приему антикоагулянтов. Только 12 (42,87 %) пациентов принимали прямые оральные ан-

тикоагулянты; 5 (17,86 %) – варфарин; 10 (35,7 %) – ацетилсалициловую кислоту и/или клопидогрель; 1 (3,57 %) пациент не принимал антитромботические препараты. При этом на вопрос, были ли назначены антикоагулянты, 92,8 % ответили утвердительно, 2 пациента не смогли вспомнить об их назначении.

На вопрос о прекращении приема антикоагулянтов 60,7 % пациентов дали положительный ответ с указанием следующих причин: «высокая стоимость лечения» – 3 (10,7 %) человека; «много лекарств» – 3 (10,7 %); «не считаю нужным» – 2 (7,1 %); «боюсь кровотечения» – 2 (7,1 %); «не помню» – 2 (7,1 %); «неудобно ходить в поликлинику для контроля МНО» – 5 (17,8 %) человек.

Установлено, что низкий уровень применения антикоагулянтов особенно опасен для первичной и вторичной профилактики инсульта при ФП. По нашему мнению, очень важно в первичном звене здравоохранения неврологам, терапевтам и кардиологам проводить профилактическую работу по использованию антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Powers W. J., Rabinstein A. A., Ackerson T. Adeoye O. M. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2018. No 49. URL: [https://www.bmc.org/sites/default/files/Patient\\_Care/Specialty\\_Care/Stroke\\_and\\_Cerebrovascular\\_Center/Medical\\_Professionals/Protocols/2018%20AHA%20Ischemic%20Stroke%20Guideline%20Update%202018.pdf](https://www.bmc.org/sites/default/files/Patient_Care/Specialty_Care/Stroke_and_Cerebrovascular_Center/Medical_Professionals/Protocols/2018%20AHA%20Ischemic%20Stroke%20Guideline%20Update%202018.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

### REFERENCES

1. Powers W. J., Rabinstein A. A., Ackerson T. Adeoye O. M. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2018. No 49. URL: [https://www.bmc.org/sites/default/files/Patient\\_Care/Specialty\\_Care/Stroke\\_and\\_Cerebrovascular\\_Center/Medical\\_Professionals/Protocols/2018%20AHA%20Ischemic%20Stroke%20Guideline%20Update%202018.pdf](https://www.bmc.org/sites/default/files/Patient_Care/Specialty_Care/Stroke_and_Cerebrovascular_Center/Medical_Professionals/Protocols/2018%20AHA%20Ischemic%20Stroke%20Guideline%20Update%202018.pdf) (accessed: 11.05.2020).



- Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2019. 95 с. URL: [http://cardio-eur.asia/media/files/clinical\\_recommendations/recommendations\\_diagnosis\\_and\\_treatment\\_of\\_atrial\\_fibrillation\\_2019\\_rus.pdf](http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/recommendations_diagnosis_and_treatment_of_atrial_fibrillation_2019_rus.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).
- Бондаренко Е. В., Камышникова Л. А., Ефремова О. А., Павлова Ю. С., Паюдис А. Н. Структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы при фибрилляции предсердий у больных, перенесших инсульт // Актуальные проблемы медицины. 2020. Т. 43, № 2. С. 196–205.
- Анисимова А. В., Гендлин Г. Е., Борисов С. Н. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: роль современных антикоагулянтов // Журнал неврологии и психиатрии. 2013. Вып. 2. С. 62–69.
- Apostolakis S., Sullivan R. M., Olshansky B., Lip G. Y. Factors affecting Quality Of Anticoagulation Control Among Patients with Atrial Fibrillation on Warfarin: the SAME-TT(2)R(2) Score // Chest. 2013. No 144. P. 1555–1563.
- Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Алексеева Е. М., Заиграев И. А., Никитин И. Г. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров // Рос. мед. журнал. 2017. Т. 23, № 3. С. 116–126.
- Золотовская И. А., Давыдкин И. Л., Дупляков Д. В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике: результаты когортного исследования «Аполлон» // Рос. кардиол. журнал. 2017. № 7. С. 105–110.
- Карпов Ю. А. Исследование безопасности и эффективности апиксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике в России // Атмосфера. Новости кардиологии. 2018. № 4. С. 3–12.
- Huisman M. V., Rothman K. J., Paquette M., Teutsch C. et al. Antithrombotic Treatment Patterns in 10,871 Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II // The American Journal of Medicine. 2015. Vol. 128. P. 1306–1313.
- Masotti L., Grifoni E., Dei A., Vannucchi V., Moroni F., Panigada G., Spolveri S., Landini G. Anticoagulation in the Early Phase of Non-Valvular Atrial Fibrillation-Related Acute Ischemic Stroke: Where Do We Stand? // Italian Journal of Medicine. 2019. No 13. P. 24–31.
- Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Голухова Е. З., Филатов А. Г., Сергуладзе С. Ю. Фибрилляция предсердий: клинич. рекомендации. М., 2017. 65 с.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS // European Heart Journal. 2016: Vol. 50, No. 5. P. e1–e88.
- Морозова Т. Е., Кобышко Н. А. Комплексный подход к лечению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Место ривароксабана // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 5. С. 51–56.
- Моисеев С. В. Новые пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий: ошибки и практические аспекты применения // Клинич. фармакология и терапия. 2016. № 1. С. 19–25.
- Jaakkola J., Mustonen P., Kiviniemi T., Hartikainen J. E., Palomäki A., Hartikainen P., Nuotio I., Ylitalo A., Airaksinen K. E. Stroke as the First Manifestation of Atrial Fibrillation. // PLoS One. 2016. Vol. 11, No. 12. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168010> (дата обращения: 11.05.2020).
- Eurasian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation, 2019. 95 p. URL: [http://cardio-eur.asia/media/files/clinical\\_recommendations/recommendations\\_diagnosis\\_and\\_treatment\\_of\\_atrial\\_fibrillation\\_2019\\_rus.pdf](http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/recommendations_diagnosis_and_treatment_of_atrial_fibrillation_2019_rus.pdf) (accessed: 11.05.2020). (In Russian).
- Bondarenko E. V., Kamyshnikova L. A., Efremova O. A., Pavlova Yu. S., Payudis A. N. 2020. Structural and Functional Parameters of the Cardiovascular System in Patients with Atrial Fibrillation after a Stroke // Challenges in Modern Medicine. Vol. 43, No. 2. P. 196–205. (In Russian).
- Anisimova A. V., Gendlin G. E., Borisov S. N. Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: a Role of Modern Anticoagulants // Journal of Neurology and Psychiatry. 2013. Iss. 2. P. 62–69. (In Russian).
- Apostolakis S., Sullivan R. M., Olshansky B., Lip G. Y. Factors affecting Quality Of Anticoagulation Control Among Patients with Atrial Fibrillation on Warfarin: the SAME-TT(2)R(2) Score // Chest. 2013. No 144. P. 1555–1563.
- Melekhov A. V., Gendlin G. E., Dadashova E. F., Alekseeva E. M., Zaigraev I. A., Nikitin I. G. The Dynamics of Application of Anti-Thrombotic in patients fibrillation of Atriums: Original Data and Review of National Registers // Medical Journal of the Russian Federation. 2017. Vol. 23, No. 3. P. 116–126. (In Russian).
- Zolotovskaya I. A., Davydkin I. L., Duplyakov D. V. Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients after Cardioembolic Stroke: Evaluation of Treatment Adherence in Real Practice (Cohort Study "APOLLON") // Russ J Cardiol. 2017. No7. P. 105–110. (In Russian).
- Karpov Yu. A. The Study of Safety and Efficacy of Apixaban in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice in Russia // Atmosphere. Cardiology News. 2018. No4. P. 3–12. (In Russian).
- Huisman M. V., Rothman K. J., Paquette M., Teutsch C. et al. Antithrombotic Treatment Patterns in 10,871 Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II // The American Journal of Medicine. 2015. Vol. 128. P. 1306–1313.
- Masotti L., Grifoni E., Dei A., Vannucchi V., Moroni F., Panigada G., Spolveri S., Landini G. Anticoagulation in the Early Phase of Non-Valvular Atrial Fibrillation-Related Acute Ischemic Stroke: Where Do We Stand? // Italian Journal of Medicine. 2019. No 13. P. 24–31.
- Bokeriia L. A., Bokeriia O. L., Golukhova E. Z., Filatov A. G., Serguladze S. Yu. Klinicheskie rekomendatsii: "Fibrilliatsiia predserdii". 2017, 65 p. (In Russian).
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS // European Heart Journal. 2016: Vol. 50, No. 5. P. e1–e88.
- Morozova T. E., Konyshko N. A. Complex Approach to the Treatment of Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. Place Rivaroxaban // Consilium Medicum. 2019. Vol. 21, No. 5. P. 51–56. (In Russian).
- Moiseev S. V. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Practical Considerations // Clinical Pharmacology and Therapy. 2016. No. 1. P. 19–25. (In Russian).
- Jaakkola J., Mustonen P., Kiviniemi T., Hartikainen J. E., Palomäki A., Hartikainen P., Nuotio I., Ylitalo A., Airaksinen K. E. Stroke as the First Manifestation of Atrial Fibrillation // PLoS One. 2016. Vol. 11, No. 12. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168010> (accessed: 11.05.2020).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Екатерина Витальевна Бондаренко** – аспирант кафедры факультетской терапии, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; врач-невролог, Борисовская центральная районная больница, Белгород, Россия.

ORCID: 0000-0003-4515-7178.

E-mail: 707954@bsu.edu.ru

**Ольга Алексеевна Ефремова** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия.

ORCID: 0000-0002-6395-1626.

E-mail: efremova@bsu.edu.ru

**Людмила Александровна Камышникова** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия.

ORCID: 0000-0002-6129-0625.

E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

**Мария Алексеевна Гайворонская** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия.

ORCID: 0000-0001-7042-0500.

E-mail: gaivoronskaya\_m@bsu.edu.ru

**Юлия Станиславовна Павлова** – ассистент кафедры факультетской терапии, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия.

ORCID: 0000-0001-9958-2917.

E-mail: pavlova\_yus@bsu.edu.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Ekaterina V. Bondarenko** – Postgraduate, Faculty Therapy Department, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; Neurologist, Borisovskaya Central Regional Hospital, Belgorod, Russia.

ORCID: 0000-0003-4515-7178.

E-mail: 707954@bsu.edu.ru

**Olga A. Efremova** – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Faculty Therapy Department, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia.

ORCID: 0000-0002-6395-1626.

E-mail: efremova@bsu.edu.ru

**Lyudmila A. Kamyshnikova** – Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Associate Professor, Faculty Therapy Department, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.

ORCID: 0000-0002-6129-0625.

E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

**Maria A. Gaivoronskaya** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Faculty Therapy Department, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia.

ORCID: 0000-0001-7042-0500.

E-mail: gaivoronskaya\_m@bsu.edu.ru

**Yulia S. Pavlova** – Assistant Professor, Faculty Therapy Department, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia.

ORCID: 0000-0001-9958-2917.

E-mail: pavlova\_yus@bsu.edu.ru

# ВЗАИМОСВЯЗЬ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ПИЩЕВЫМ ПОВЕДЕНИЕМ У ПОДРОСТКОВ, РОДИВШИХСЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО

Ю. С. Рафикова, Е. В. Михалев, Т. В. Саприна,  
М. А. Подпорина, Е. В. Лошкова, В. А. Желев

Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск, Россия

**Цель** – определить характер взаимосвязи пищевого поведения с клиническими и метаболическими нарушениями, формирующими метаболический синдром. **Материал и методы.** Основная группа ( $n = 58$ ) – подростки, родившиеся недоношенными; группа сравнения ( $n = 66$ ) – подростки, родившиеся в срок. Компоненты метаболического синдрома оценивались по критериям Международной диабетической федерации. Пищевое поведение исследовалось с помощью вопросника DEBQ. Статистический анализ данных осуществлялся при помощи программы SPSS 20.0. **Результаты.** У подростков, родившихся недоношенными, чаще регистрируются избыточная масса тела (31 % против 9 %, ОШ = 4,0; 95 % ДИ (2,9–7,7);  $\chi^2 = 9,28$ ;  $p = 0,002$ ) и жировое отложение по абдоминальному типу (36 % в основной группе против 6 % в группе сравнения, ОШ = 8,6; 95 % ДИ (2,8–27,2);  $\chi^2 = 17,1$ ,  $p \leq 0,0001$ ); артериальная гипертензия 1-й степени (у 34,5 % в основной группе и у 1,5 % в группе сравнения, ОШ = 33,7; 95 % ДИ (4,3–261,2),  $p < 0,05$ ); а также более выражены нарушения по ограничительному типу ( $p < 0,05$ ). Нарушения пищевого поведения у рожденных раньше срока подростков имеют гендерные отличия: мальчики чаще реализуют эти нарушения (73 %), чем девочки (36 %) (ОШ = 4,4; 95 % ДИ (1,5–13,2),  $p < 0,05$ ). У преждевременно родившихся девочек отсутствует взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с нарушениями пищевого поведения. Преждевременно родившиеся мальчики, наряду с ассоциациями параметров, характеризующих абдоминальный тип жирового отложения (окружность талии, соотношение окружностей талии и бедер), показателей артериального давления с показателями жирового и углеводного обмена (триацилглицериды, глюкоза, индекс Туг, инсулин, индексы HOMA-IR), имеют ассоциации вышеперечисленных компонентов метаболического синдрома с нарушениями пищевого поведения: с экстернальным типом в препубертатном возрасте, а также с экстернальным и ограничительным – в препубертатном периоде.

**Ключевые слова:** подростки, родившиеся недоношенными; метаболический синдром; нарушения пищевого поведения.

**Шифр специальности:** 14.01.08 Педиатрия.

**Автор для переписки:** Рафикова Юлия Сергеевна, e-mail: rafikova411@rambler.ru

## ВВЕДЕНИЕ

В литературе достоверно описано, что дети, родившиеся недоношенными, реализуют в катамнезе различные метаболические нарушения, причем их реализация начинается уже в раннем детском возрасте и зачастую прогрессирует с ростом. Показано, что данная категория пациентов реализует ожирение (ОЖ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальную гипертензию (АГ) и метаболический синдром (МС) [1–3]. Мир проживает уровень пандемии хронических неинфекционных заболеваний [4–5].

Вышеупомянутые заболевания, при всем многообразии различных причин, являются в большей степени алиментарнозависимыми. Согласно зарубежным исследованиям у детей, родившихся раньше срока, в подростковом возрасте выявлена высокая частота реализации нарушений пищевого поведения (ПП): однообразный состав пищевого рациона ( $p = 0,05$ ); сниженная скорость приема пищи ( $p = 0,001$ ) и др. [6–7].

Если на факторы реализации, ведущие к развитию АГ, ОЖ и СД 2-го типа, МС, связанные с преждевременным завершением беременности, влиять сложно, то

при изменении рациона питания и пищевого поведения у таких подростков возможно свести к минимуму эти социально значимые заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Количество участников исследования – 124 человека. Группа 1 (основная) – 58 подростков, рожденных недоношенными с массой тела менее 2 500 г и сроком гестации менее 37 нед.; средний срок гестации – 33,07 нед. Группа 2 (сравнения) – 66 подростков, рожденных доношенными с массой при рождении более 2 500 г и сроком гестации более 37 нед.; средний срок гестации – 39,54 нед. Участники сопоставимы по возрасту, средний возраст участников – 12,68 года (9–16 лет).

Исключены из исследования подростки с СД 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом, задержкой внутриутробного развития и другими тяжелыми соматическими и инфекционными заболеваниями, генетическими, врожденными заболеваниями, а также с инвалидностью.

Физическое развитие оценивалось при помощи компьютерной программы WHO AnthroPlus [8], согласно которой при значениях z-sc ИМТ в пределах от +1 до +2 – избыточная масса тела; z-sc ИМТ в диапазоне от +2 до +2,5 – ожирение I степени; z-sc ИМТ в диапазоне от +2,5 до +3 – ожирение II степени; z-sc ИМТ в диапазоне от +3 до +4 – ожирение III степени; z-sc ИМТ  $\geq 4$  – ожирение IV степени; z-sc ИМТ в диапазоне от -1 до -2 – дефицит массы тела легкой степени [9]. Объем талии (ОТ) и объем бедер (ОБ) оценивались с помощью центильных таблиц, где учтены возраст и пол. ОТ более 90-го перцентиля – абдоминальный тип жировоголожения, соотношение ОТ/ОБ более 0,8 – абдоминальный тип ожирения [10]. Артериальное давление (АД) оценивалось при помощи таблиц перцентилей, где учтены возраст, пол и процентиль роста согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [11]. АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст. считалось компонентом МС [10]. Нормальное АД – < 90-го перцентиля, высокое нормальное – от 90-го, но < 95-го перцентиля или при АД  $> 120/80$  мм рт. ст., даже если оно  $\geq 90$ -го, но < 95-го перцентиля. АГ –  $\geq 95$ -го перцентиля, АГ I степени – уровни равны 95–99-м перцентилем + 5 мм рт. ст., АГ II степени (тяжелая) – уровни  $> 99$ -го перцентиля + 5 мм рт. ст. (ВНОК) [11].

Всем исследуемым натошак из венозной крови определен липидный профиль (общий холестерин (ОХС)), холестерин липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, триацилглицериды (ТАГ), уровень глюкозы крови. По рекомендациям Международной диабетической федерации

(International Diabetes Federation – IDF), биохимическими составляющими МС являлись следующие значения: уровень глюкозы венозной плазмы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л; уровень ЛПВП  $< 1,03$  ммоль/л; уровень ТАГ  $\geq 1,7$  ммоль/л [10]. ПП исследовалось по самоотчетам модифицированного вопросника DEBQ [12–15]. Экстернальное ПП представляет собой стимуляцию к потреблению пищи путем внешних раздражителей: красивая витрина продуктового супермаркета, сервированный стол, заманчивая реклама пищевых продуктов и т. д. Эмоциональное ПП вызывается раздражением, злобой, скукой, одиночеством – любым эмоциональным дисбалансом. Ограничительный тип ПП – это излишние пищевые самоограничения и неструктурированное чрезмерное следование строгим диетам, в результате чего происходит срыв, а затем вновь переедание. Баллы по шкалам ограничительного, эмоционального и экстернального типов, превышающие средние показатели для этих типов опросника – 2,4; 1,8; 2,7 соответственно, расценивались как нарушение ПП.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы SPSS 20.0.

Для описания и сравнения признаков использовались медианы и квартили – М [Q1; Q3], среднее  $\pm$  среднеквадратическое отклонение –  $M \pm \sigma$ , непараметрические критерии – Z-критерий Колмогорова – Смирнова, U-критерий Манна – Уитни, параметрический t-критерий Стьюдента, хи-квадрат ( $\chi^2$ ), значение  $p < 0,05$  принято за статистически значимые различия. Для установления взаимосвязей использовался коэффициент корреляции Спирмена (r), значение  $p < 0,05$

## CONNECTION BETWEEN METABOLIC SYNDROME COMPONENTS AND EATING BEHAVIOR IN ADOLESCENTS BORN PREMATURELY

*Yu. S. Rafikoava, E. V. Mikhalev, T. V. Saprina,  
M. A. Podporina, E. V. Loshkova, V. A. Zhelev*

*Siberia State Medical University, Tomsk, Russia*

**The study aims** to determine the nature of the connection between eating behavior and clinical and metabolic disorders that form the metabolic syndrome. **Material and methods.** The main group ( $n = 58$ ) consisted of adolescents born prematurely. Comparison group ( $n = 66$ ) included adolescents born on time. The components of the metabolic syndrome were assessed according to the criteria of the International Diabetes Federation. Eating behavior was investigated using the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). Statistical analysis of the data was carried out using the SPSS 20.0 software. **Results.** In adolescents born prematurely, obesity was more often recorded (31 % versus 9 %, OR 4.0; 95 % CI 2.9–7.7;  $\chi^2 = 9.28$ ;  $p = 0.002$ ) and abdominal fat deposition was 36 % in the main group versus 6 % in the comparison group (OR 8.6; 95 % CI 2.8–27.2;  $\chi^2 = 17.1$ ,  $p < 0.0001$ ); grade 1 arterial hypertension in 34.5 % of the main group and in 1.5 % in the comparison group (OR 33.7; 95 % CI 4.3–261.2,  $p < 0.05$ ). In adolescents who were born prematurely, disorders of the restrictive type were more pronounced ( $p < 0.05$ ). Eating disorders in adolescents born prematurely have gender differences: boys (73 %) are more likely to develop these disorders than girls (36 %) (OR = 4.4; 95 % CI 1.5–13.2,  $p < 0.05$ ). In prematurely born girls, there is no relationship between the components of metabolic syndrome and eating disorders. Prematurely born boys, along with connection of parameters characterizing the abdominal type of fat deposition (waist circumference, waist-to-hip ratio), blood pressure indicators with indicators of fat and carbohydrate metabolism (triacylglycerides, glucose, Tyg index, insulin, HOMA-IR indices), have associations of the above components of the metabolic syndrome with eating disorders: with the external type in the prepubertal age, as well as with the external and restrictive type in the prepubertal period.

**Keywords:** adolescents born prematurely; metabolic syndrome; eating disorders.

**Code:** 14.01.08 Pediatrics.

**Corresponding Author:** Yuliya S. Rafikova, e-mail: rafikova411@rambler.ru



принято за статистически значимую корреляцию. Использовался расчет отношения шансов и доверительного интервала.

Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета Минздрава РФ, протокол от 29.01.2018 № 5751/1 (дубликат от 2014 г.).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Избыточная масса тела определялась в 3 раза чаще в группе 1 рожденных недоношенными: 31 % против 9 % в группе 2 ( $\chi^2 = 9,29$ ,  $p = 0,001$ ). В группе 1 выявлено ожирение I степени у 2 %, II степени – у 3 %

подростков. Не зарегистрировано ожирение III и IV ст. в группе 1, а в группе 2 – ожирение I–IV ст.

Ожирение по абдоминальному типу (ОТ > 90 перцентилей) имели 5 % подростков из группы 1, в группе 2 его не зарегистрировано. Абдоминальный тип жировоголожения (ОТ/ОБ > 0,8) выявлен у 36 % подростков из группы 1 и у 6 % – в группе 2 ( $\chi^2 = 17,3$ ,  $p < 0,0001$ ). Дети, родившиеся раньше срока, представляют собой в подростковом возрасте группу риска по реализации абдоминального ожирения как основного компонента МС. Некоторые показатели физического развития подростков представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели физического развития подростков с учетом пола, Ме (Q1; Q3)

Показатели	Мальчики			Девочки		
	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 35)	p	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 31)	p
Вес, кг	47,5 [38; 51,4]	50 [35; 63,7]	–	39,8 [37; 49,7]	40,3 [35,7; 50,8]	–
Рост, см	149,8 [145,5; 160,9] *	170 [146; 178] *	0,04	149,5 [144; 153,9] ****	156 [146,8; 165,7] ****	0,004
Z-score роста	-0,32 [-0,98; 0,67] **	0,91 [0,37; 1,17] **	< 0,0001	-0,7 [-1,27; -0,48] *****	0,67 [-0,22; 1,4] *****	≤ 0,0001
ИМТ	19,1 [16,6; 22,8]	17,9 [16,5; 19,7]	–	18,8 [17; 21,4]	17,8 [15,8; 19,6]	–
Z-score ИМТ	0,35 [-0,55; 1,49] ***	-0,43 [-0,78; 0,76] ***	0,04	0,5 [-0,8; 1,2] *****	-0,56 [-0,7; 0,04] *****	0,012
ОТ, см	65 [60; 70]	64 [58; 68]	–	61,7 [59; 68]	61,7 [57,6; 64,2]	–
ОБ, см	81 [79; 87,3]	83 [78; 88]	–	79 [75,67; 81]	81 [76,2; 89,7]	–
ОТ/ОБ	0,8 [0,78; 0,87]	0,77 [0,75; 0,79]	–	0,8 [0,77; 0,88] *****	0,76 [0,7; 0,74] *****	≤ 0,0001

Примечание: Ме (Q1; Q3) – медиана, интерквартильный размах; ИМТ – индекс массы тела, ОБ – окружность бедер, ОТ – окружность талии, ОТ/ОБ – отношение окружностей талии и бедер. \*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*, \*\*\*\*\* – статистически значимая разница между сравниваемыми группами ( $p < 0,05$ ).

Анализ результатов показал: рожденные недоношенными значимо ниже ростом своих доношенных сверстников (при этом рост большинства родившихся преждевременно находился в пределах нормальных возрастных значений) и имеют более высокий ИМТ; большая часть из них, по сравнению с родивши-

мися в срок, реализовали абдоминальный тип жировоголожения.

АД у мальчиков в группе 1 по показателю процентиля САД составило 80 (50; 95), в группе 2 – 50 (50; 50) ( $p = 0,004$ ); у девочек в группе 1 – 70 (50; 90,8), в группе 2 – 50 (50; 60) значений ( $p = 0,007$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень артериального давления в абсолютных значениях с учетом пола, Ме (Q1; Q3)

Показатели	Мальчики		Девочки	
	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 35)	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 31)
САД, мм рт. ст.	120 [103,8; 122,5]	110 [103,0; 118,0]	110 [110,0; 120,0]	110 [103,0; 118,5]
Процентиль САД	80 [50,0; 95,0] *	50 [50,0; 50,0] *	70 [50,0; 90,8] **	50 [50,0; 60,0] **
ДАД, мм рт. ст.	70 [60,0; 72,3]	68 [61,0; 72,0]	70 [65,0; 75,0]	67 [62,0; 70,0]
Процентиль ДАД	50 [50,0; 55,0] ***	50 [50,0; 50,0] ***	50 [50,0; 90,0]	50 [50,0; 52,5]

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – статистически значимые различия между группами,  $p < 0,05$  по критерию Колмогорова – Смирнова.

Таким образом, дети, рожденные недоношенными, независимо от пола имеют в подростковом возрасте более высокие показатели перцентилей АД в сравнении со сверстниками, родившимися в срок.

Нормальное АД из группы 1 имели 51,7 % подростков, в группе 2 – 89,2 %, ( $\chi^2 = 21,18$ ;  $p \leq 0,0001$ ). Частота высокого нормального АД составила 13,8 % у подростков группы 1 и 9,2 % – в группе 2. Отмечен высокий процент АГ в группе 1 – 34,5 %, в группе 2 здо-

ровых сверстников – всего 1,5 % ( $\chi^2 = 23,5$ ;  $p \leq 0,0001$ ). АГ отмечалась в 23 раза чаще в группе 1. Тяжелая АГ не регистрировалась среди подростков обеих групп. Необходимо отметить, что о факте повышенного АД имели представление лишь 28 % участников группы 1.

Очевидно, что родившиеся преждевременно значительно чаще имеют АГ в подростковом возрасте, соответственно, именно они составляют группу риска по развитию сердечно-сосудистой патологии (табл. 3).

Таблица 3

Уровни артериального давления у подростков

Уровни артериального давления в перцентилях		Группа 1 (n = 58)	Группа 2 (n = 66)	$\chi^2$	p
Нормальное (> 90 процентиля)	Абс. число	31*	58	21,17	$\leq 0,0001$
	%	51,8	89,4	–	–
Высокое нормальное ( $\geq 90$ , но < 95 процентиля)	Абс. число	8	6	–	–
	%	13,7	9,3	–	–
Артериальная гипертензия ( $\geq 95$ процентиля)	Абс. число	20*	1	23,6	$\leq 0,0001$
	%	34,6	1,6	–	–

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами,  $p < 0,05$ .

Уровень САД  $\geq 130$  мм рт. ст. и/или уровень ДАД  $\geq 85$  мм рт. ст. (по критериям IDF, 2007 – компонент МС) выявлен у 5 человек из группы 1 и у 2 – из группы 2. А уровень САД и/или ДАД > 90 процентиля (ВНОК, 2009) регистрировался в 38 % случаев в группе 1, а в группе 2 –

только в 1,5 % ( $\chi^2 = 26,702$ ;  $p \leq 0,0001$ ) случаев. Таким образом, родившиеся недоношенными представляют в подростковом возрасте группу риска по формированию такого компонента МС, как АГ. Биохимические компоненты МС представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели липидного и углеводного обменов у подростков в зависимости от пола (М  $\pm$  σ)

Показатели	Мальчики		Девочки	
	Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 19)	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 14)
ОХ, ммоль/л	4,3 $\pm$ 1	3,7 $\pm$ 0,8	4,8 $\pm$ 0,9	4,6 $\pm$ 0,6
ТАГ, ммоль/л	0,9 $\pm$ 0,6	1,0 $\pm$ 0,6	0,8 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,4
ЛПВП, ммоль/л	1,9 $\pm$ 0,6	1,7 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 0,5	2,2 $\pm$ 1,0
ЛПНП, ммоль/л	2,0 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 0,6	2,4 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,9
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,9 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 0,4	4,8 $\pm$ 0,7	4,7 $\pm$ 0,7
Инсулин, мкМЕд/мл	12,1 $\pm$ 7	13,0 $\pm$ 7,0	12,1 $\pm$ 6,1*	18,1 $\pm$ 6,2
Индекс Туг	8,05 $\pm$ 0,6	8,06 $\pm$ 0,7	8,05 $\pm$ 0,5	8,03 $\pm$ 0,4
Индекс НОМА-IR	2,7 $\pm$ 1,8	2,7 $\pm$ 1,4	2,6 $\pm$ 1,4	3,4 $\pm$ 1,6

Примечание: \*  $p < 0,05$  – статистически значимые различия между группами, ОХ – общий холестерол, ТАГ – триацилглицериды, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

В группе 1 уровень глюкозы крови натощак в 10 % случаев превышал пороговое значение, а в группе 2 – в 7 %. Уровень ТАГ  $\geq 1,7$  ммоль/л с одинаковой частотой выявлен в обеих группах у 7 % подростков. Уровень ЛПВП менее 1,03 ммоль/л выявлен у 2 % подростков из группы 1 и у 11 % – из группы 2 ( $\chi^2 = 2,09$ ,

$p = 0,015$ ) без статистически значимых различий в данных показателях между группами.

Таким образом, очевидно, что углеводный и липидный обмен в настоящем возрасте еще не имел существенных отклонений от нормы, однако отмечена тенденция к увеличению частоты превышения уровня

глюкозы крови натощак в группе исследуемых, родившихся раньше срока.

Подводя итог вышеизложенному, отметим, что главный компонент МС – абдоминальное ожирение ОТ, превышающее 90 процентиля, – не часто регистрировался у подростков из группы 1, однако абдоминальный тип жировоголожения (ОТ/ОБ > 0,8) с высокой частотой выявлялся у них в отличие от их сверстников из группы 2. Неблагоприятным является тот факт, что данная категория пациентов имеет более высокие показатели ИМТ, которые в совокупности с абдоминальным типом жировоголожения на фоне недоношенности, безусловно, являются огромным фактором риска дальнейшего увеличения ОТ и нарастания массы тела.

Среди данной категории пациентов отмечена высокая реализация риска развития АГ. Приблизительно 40 % подростков группы 1 уже имеют высокое нормальное АД, а немногим меньше уже регистрируют АГ

I степени. Причем осведомленность о диагнозе присутствовала лишь у трети пациентов этой группы.

Что касается биохимических показателей крови, то в этом возрасте показатели углеводного и жирового обмена пока не имеют существенных отклонений от нормы и мало отличаются от таковых у доношенных сверстников, и это обстоятельство необходимо учитывать, чтобы своевременно корректировать вес и образ жизни подростков, рожденных преждевременно, до манифестации дислипидемии и нарушений углеводного обмена. Нельзя исключить, что рожденные недоношенными имели сформированный дефицит секреции инсулина, что отразилось в отсутствии скачка ИР к периоду пубертата.

По результатам исследования установлено, что подростки, родившиеся преждевременно, представляют собой группу риска по реализации развития компонентов МС (табл. 5).

Таблица 5

## Частота регистрации компонентов метаболического синдрома у подростков

Компоненты метаболического синдрома в группах			Параметры, ведущие к развитию компонентов метаболического синдрома в группах		
Подростки, родившиеся раньше срока	Подростки, рожденные в срок	ОШ; 95 % ДИ	Подростки, родившиеся раньше срока	Подростки, рожденные в срок	ОШ; 95 % ДИ
Абдоминальный тип жировоголожения (ОТ > 90 перцентиля)			Отягощенность семейного анамнеза по недоношенности (10 % против 0)*, ожирению (22 % против 6 %)*, СД 2-го типа (7 % против 1 %)*, артериальной гипертензии (36 % против 14 %)*, ИБС (11 % против 4 %)*		
3 (5 %)	0	–	Высокая*	Ниже*	–
Уровень триацилглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л			Избыточная масса тела и ожирение		
3 (5,3)	2 (3 %)	<b>1,8 [0,3–10,8]</b>	21 (36 %)*	6 (9 %)*	<b>5,6 [2,1–15,2]</b>
Уровень липопротеидов высокой плотности $\leq 1,03$ ммоль/л			ОТ/ОБ > 0,8 (жировоеложение по абдоминальному типу)		
2 (3 %)	3 (5 %)	>1	21 (36 %)*	4 (6 %)*	<b>8,7 [2,8–27,1]</b>
Повышение артериального давления $\geq 130/85$ мм. рт. ст			Повышение артериального давления > 90 перцентиля		
5 (9 %)	2 (3 %)	<b>3 [0,7–15,8]</b>	22 (38 %)*	1 (1,5 %)*	<b>39,1 [5,1–302,3]</b>
Повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л			Артериальная гипертензия I степени		
4 (7 %)	2 (3 %)	<b>2,3 [0,5–13,1]</b>	20 (35 %)*	1 (1,5 %)*	<b>33,7 [4,1–261,2]</b>

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами  $p < 0,05$ .

Анализ типов нарушения ПП показал, что в группе 1 нарушения ПП встречались у 55 % подростков, в группе 2 нарушения ПП выявлены у 69 %. Частота регистрации нарушений по отдельным типам и их сочетаниям представлена на рисунке 1.

У подростков, родившихся в срок, экстерналильный тип регистрировался примерно в 1,5 раза чаще, чем у лиц, родившихся недоношенными ( $\chi^2 = 5,4$ ;  $p = 0,02$ ).

При сравнении количества баллов у всех исследуемых обнаружена статистически значимая разница выраженности ограничительного типа нарушения ПП в группах. Так, в группе 1 значения баллов по данной шкале были выше по сравнению со значениями в группе 2 ( $p = 0,005$ ). По шкале экстерналильного типа баллы выше в группе 2 ( $p = 0,03$ ) (табл. 6).

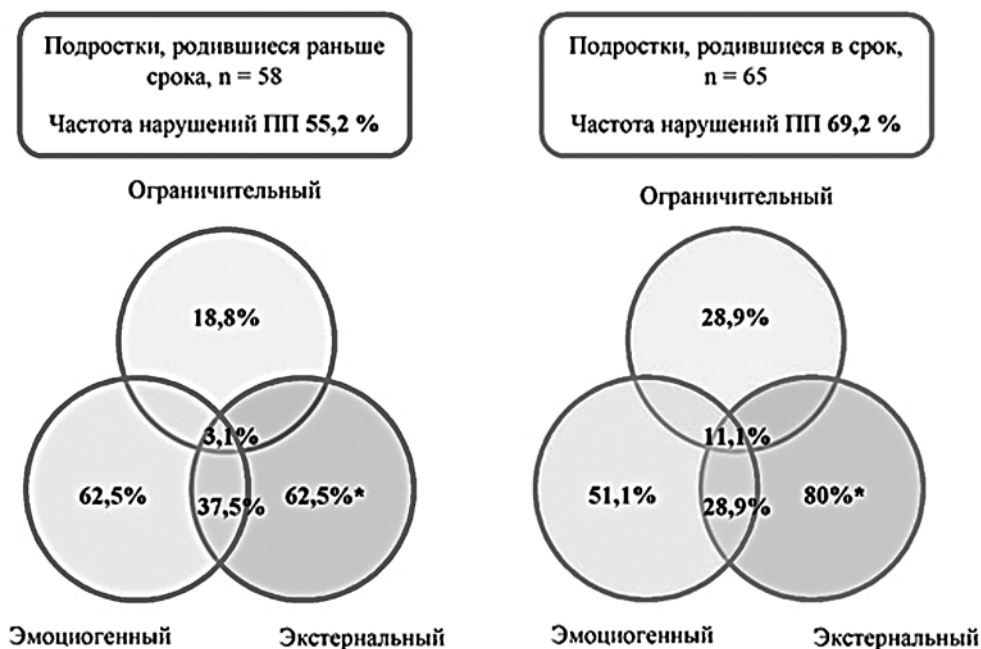


Рис. 1. Частота и структура пищевого поведения у подростков  
Примечание: \* – статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6

**Нарушения пищевого поведения в баллах у подростков, независимо от наличия факта нарушения пищевого поведения, Me (Q1; Q3)**

Показатели	Группа 1, n = 58	Группа 2, n = 65	p
Ограничительный*	1,8 (1,6; 2,1) *	1,5 (1,3; 2,1) *	0,005
Эмоциогенный	1,7 (1,2; 2,2)	1,6 (1,1; 2,3)	> 0,05
Экстернальный*	2,5 (2,4; 3,06)	2,9 (2,2; 3,2)	0,03

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами по критерию Колмогорова – Смирнова,  $p < 0,05$ .

Таким образом, у исследуемых в группе 2 чаще и выраженнее, чем у сверстников из группы 1, выявлялись экстернальный тип и изолированно эмоциогенный тип нарушения ПП. У подростков группы 1 ограничительный тип статистически значимо более выражен.

Показано, что в группе 1 имели какие-либо нарушения 73 % мальчиков, а 27 % не имели нарушений ПП. В группе 2 имели нарушения ПП 60 % подростков, а у 40 % они отсутствовали. Частота регистрации нарушений ПП по шкалам и их сочетания представлены на рисунке 2.

У девочек группы 1, родившихся раньше срока, не выявлена склонность к проявлению нарушений ПП. Так, все типы нарушений ПП встречались у девочек из группы 2 с большей частотой. Частота регистрации нарушений ПП по шкалам и их сочетания представлены на рисунке 3.

Мальчики из группы 1 склонны к более выраженному нарушению ПП по эмоциогенному типу и проявлению нарушений по ограничительному типу в сравнении с мальчиками группы 2 ( $p \leq 0,0001$ ) (табл. 7).

Таблица 7

**Нарушения пищевого поведения в баллах у подростков с учетом пола, независимо от наличия факта нарушения пищевого поведения, Me (Q1; Q3)**

Показатели	Мальчики (n = 65)			Девочки (n = 58)		
	Группа 1, (n = 30)	Группа 2 (n = 35)	p	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 30)	p
Ограничительный	2,05 (1,5; 2,4)	1,3 (1; 1,4)	< 0,0001	1,9 (1,6; 1,9)	2 (1,4; 2,9)	0,01
Эмоциогенный	2,2 (1,6; 3,3)	1,5 (1; 2)	0,003	1,3 (1,2; 1,5)	1,4 (1,2; 2,3)	> 0,05
Экстернальный	2,7 (2,3; 4)	3 (2,1; 3,5)	< 0,05	2,3 (2,2; 2,6)	2,8 (2,5; 3,2)	0,002

Примечание: \* – статистически значимые различия между мальчиками и девочками групп сравнения по критерию Колмогорова – Смирнова,  $p < 0,05$ .



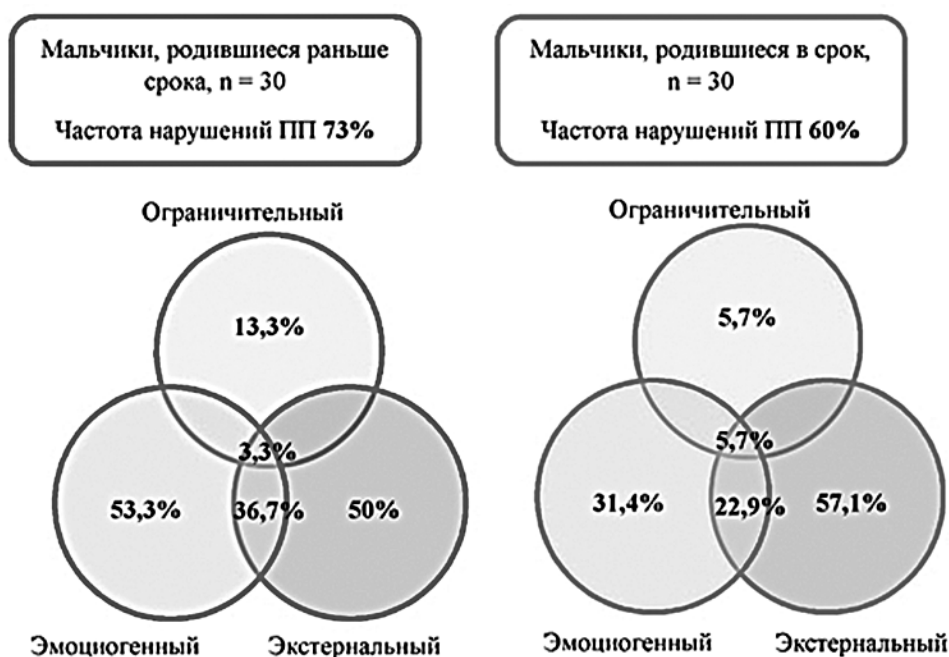
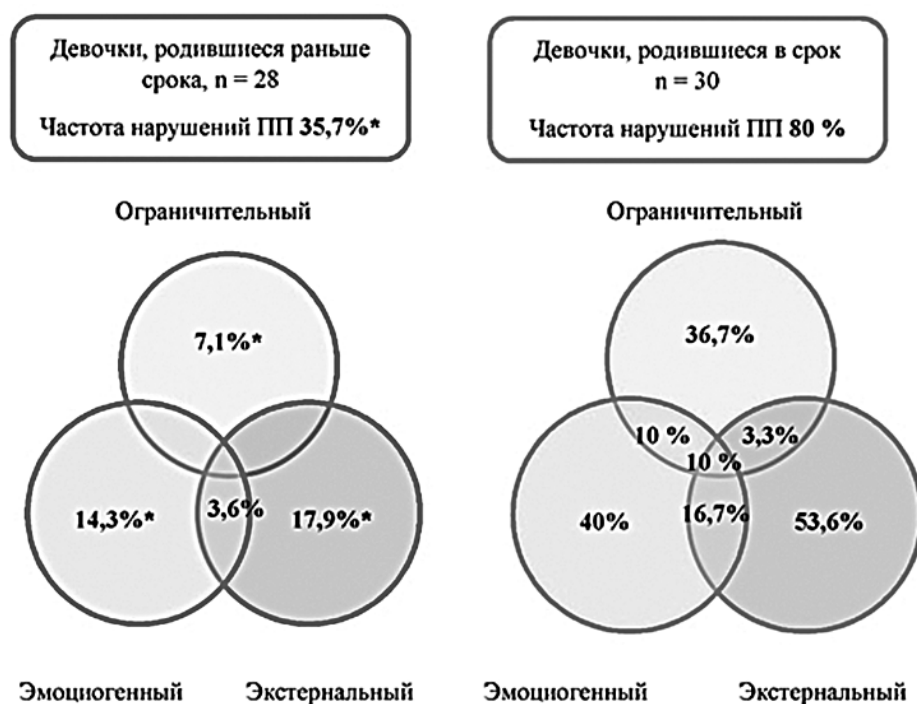


Рис. 2. Частота и структура нарушений пищевого поведения у мальчиков

Рис. 3. Частота и структура нарушений пищевого поведения у девочек  
Примечание: \* – статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ).

В группе 1 у мальчиков статистически значимо чаще регистрируются нарушения ПП: 73,3 % против 35,7 % у девочек ( $p < 0,05$ ; ОШ  $\pm$  СКО =  $4,4 \pm 0,7$ ; 95 % ДИ (1,5–13,2)).

У мальчиков из группы 1 эмоциогенный тип нарушения ПП встречался примерно в 5 раз чаще, чем у девочек ( $\chi^2 = 9,77$ ;  $p = 0,002$ ) (рис. 4), и выраженность у мальчиков эмоциогенного типа нарушения ПП выше в сравнении с девочками, родившимися раньше срока ( $p \leq 0,0001$ ) (табл. 8).

Подобные различия отмечались и в частоте экстернального типа нарушения ПП. У мальчиков из

группы 1 он регистрировался примерно в 3 раза чаще, чем у девочек из этой же группы: 50 % (15) и 17,9 % (5) соответственно ( $\chi^2 = 5,12$ ;  $p = 0,02$ ). Сочетание эмоциогенного и экстернального типов также в 10 раз чаще выявлялось у мальчиков, чем у девочек группы 1: 36,7 % (11) и 3,6 % (1) соответственно ( $\chi^2 = 6,62$ ;  $p = 0,01$ ). По остальным типам и их сочетаниям достоверной разницы не выявлено (рис. 4). Очевидно, что в группе 1 нарушения ПП и их выраженность полярным образом распределились между мальчиками и девочками.

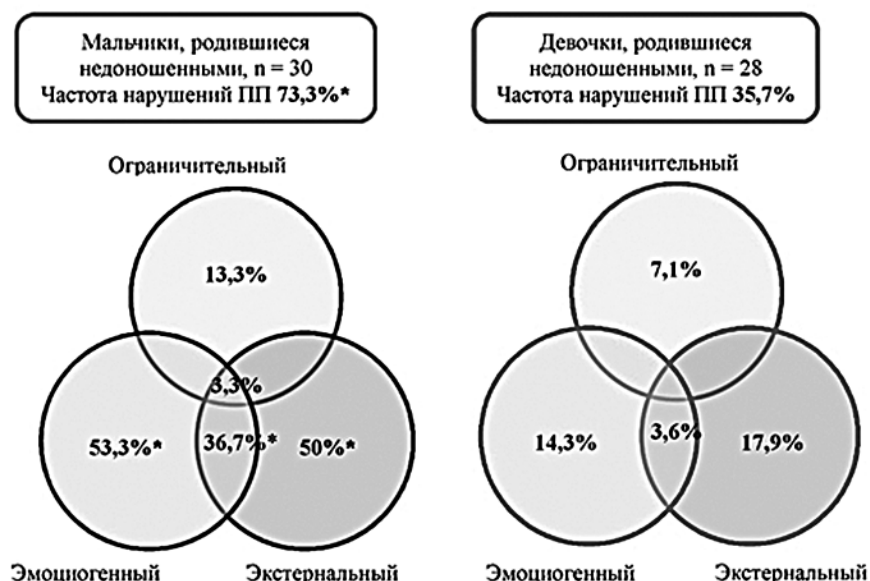


Рис. 4. Частота и структура нарушений пищевого поведения у мальчиков и девочек в группе 1  
Примечание: \* – статистически значимые различия между мальчиками и девочками из группы 1 ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8

**Нарушения пищевого поведения в баллах у подростков с учетом пола в основной группе, независимо от наличия факта нарушения пищевого поведения, Me (Q1; Q3)**

Показатели	Мальчики (n = 30)	Девочки (n = 30)	p
Ограничительный	2,05 (1,5; 2,4)	1,9 (1,6; 1,9)	> 0,05
Эмоциональный*	2,2 (1,6; 3,3) *	1,3 (1,2; 1,5) *	< 0,0001
Экстернальный	2,7 (2,3; 4)	2,3 (2,2; 2,6)	> 0,05

Примечание: \* – статистически значимые различия между мальчиками и девочками из основной группы по критерию Колмогорова – Смирнова,  $p < 0,05$ .

При анализе взаимосвязей показателей ФР и показателей САД/ДАД выявлено, что наиболее многочисленны ассоциации этих показателей среди мальчиков группы 1 в препубертатном возрасте ( $n = 16$ ). Так, уровень САД ассоциирован у них с показателями ОТ и ИМТ  $r = 0,5$ ;  $p = 0,02$ , и  $r = 0,6$ ;  $p = 0,03$  соответственно. Уровень ДАД также ассоциирован с показателями ОТ и ИМТ  $r = 0,6$ ;  $p = 0,0007$  и  $r = 0,6$ ;  $p = 0,005$  соответственно. Кроме того, показатель ДАД взаимосвязан у них с показателем веса  $r = 0,6$ ;  $p = 0,005$  и z-score ИМТ  $r = 0,6$ ;  $p = 0,004$  соответственно.

Девочки из группы 1 ( $n = 17$ ) в пубертатном возрасте имели взаимосвязь показателей САД/ДАД и ОБ  $r = 0,7$ ;  $p = 0,001$ .

У мальчиков группы 1 в периоде препубертата показатель ОТ/ОБ положительно коррелировал с показателями ТАГ и индексом Туг в сыворотке крови ( $n = 15$ )  $r = 0,6$ ;  $p = 0,02$  и  $r = 0,6$ ;  $p = 0,02$  соответственно. Кроме того, у них отмечена отрицательная корреляция между показателем ОБ и уровнем глюкозы крови ( $n = 15$ )  $r = -0,5$ ,  $p = 0,04$ . В периоде пубертата эти мальчики имели ассоциацию между значениями ИМТ и уровнем глюкозы крови ( $n = 8$ )  $r = 0,8$ ;  $p = 0,02$ . Показатель веса у мальчиков, родившихся раньше срока ( $n = 23$ ), ассоциирован с уровнем инсулина  $r = 0,4$ ;  $p = 0,04$ .

У девочек группы 1, независимо от возрастного периода, наблюдались многочисленные взаимосвязи

показателей ФР и биохимических показателей крови. Показатели веса, роста, ИМТ, ОТ, ОБ были ассоциированы со значениями индекса Туг ( $n = 18$ )  $r = 0,8$ ;  $p < 0,0001$ ;  $r = 0,6$ ;  $p = 0,004$ ;  $r = 0,5$ ;  $p = 0,02$ ;  $r = 0,7$ ;  $p = 0,002$ ;  $r = 0,8$ ;  $p < 0,0001$  соответственно. Также вышеописанные показатели ФР коррелировали с уровнем ТАГ ( $n = 18$ )  $r = 0,7$ ;  $p = 0,001$ ;  $r = 0,5$ ;  $p = 0,02$ ;  $r = 0,6$ ;  $p = 0,02$ ;  $r = 0,7$ ;  $p = 0,001$ ;  $r = 0,7$ ;  $p = 0,001$  для веса, роста, ИМТ, ОТ, ОБ соответственно. В периоде пубертата у девочек из группы 1 ( $n = 7$ ) также имелась отрицательная связь ОТ/ОБ с уровнем ЛПВП  $r = -0,8$ ;  $p = 0,03$  и положительная связь между значением z-score ИМТ и уровнем глюкозы крови  $r = 0,8$ ;  $p = 0,04$ . В препубертатном возрасте у этих девочек имелась отрицательная связь ОБ с уровнем ЛПВП  $r = -0,6$ ;  $p = 0,04$ ; а также z-score ИМТ и ОТ/ОБ отрицательно коррелировали с уровнем ЛПНП  $r = -0,7$ ;  $p = 0,01$ ;  $r = 0,6$ ;  $p = 0,04$ .

У девочек группы 1 ( $n = 18$ ) показатели z-score ИМТ и ОТ были ассоциированы с уровнем инсулина  $r = 0,5$ ;  $p = 0,03$ ; выявлена обратная связь ОТ/ОБ с индексом Caro  $r = -0,7$ ;  $p = 0,009$ . В подростковом возрасте у недоношенных девочек из группы 1 ( $n = 7$ ) отмечалась ассоциация веса с уровнем инсулина и со значением индексов НОМА-IR  $r = 0,9$ ;  $p = 0,003$ , Caro  $r = -0,8$ ;  $p = 0,04$ ; роста с уровнем инсулина и со значением индексов НОМА-IR  $r = 0,8$ ;  $p = 0,003$ , Caro  $r = 0,8$ ;  $p = 0,04$ . Показатели ОТ, ОБ также положительно коррели-

ровали с уровнем инсулина и со значением индекса HOMA-IR  $r = 0,9$ ;  $p = 0,01$ . У девочек группы 2 отсутствовали корреляции между ФР и биохимическими показателями крови.

Таким образом, очевидна высокая ассоциация показателей веса, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ (основных показателей ФР, участвующих в формировании основного компонента МС – абдоминального ожирения) с уровнем ТАГ в сыворотке, а также с показателем инсулинорезистентности – индексом Туг – у всех мальчиков и преимущественно у девочек из группы 1 в возрасте 10–15 лет. Кроме того, в пубертате наблюдалась связь показателя z-score ИМТ и уровня глюкозы крови у обоих полов, родившихся преждевременно. Показано, что у исследуемых, родившихся преждевременно, в подростковом возрасте как у мальчиков, так и у девочек имелись сильные ассоциативные связи между показателями веса и уровнем инсулина, а также величинами индексов инсулинорезистентности. В то время как в группе сверстников, родившихся в срок, подобные ассоциации не регистрировались.

Только у девочек группы 1 выявлены высокоположительные ассоциации САД с индексом Туг ( $n = 18$ )  $r = 0,7$ ;  $p = 0,003$ ; показателя ДАД с уровнем ТАГ и Туг-индексом ( $n = 18$ )  $r = 0,9$ ;  $p = 0,002$  и  $r = 0,8$ ;  $p = 0,001$  соответственно. Таких корреляций не выявлено у мальчиков группы 1 и группы 2.

Анализ корреляций по шкалам нарушения ПП выявил, что в группе 1 только у мальчиков имеет место высокая взаимосвязь баллов по шкале эмоционального и шкале экстернального типов нарушения ПП ( $n = 30$ )  $r = 0,6$ ;  $p = 0,006$ .

В группе 1 у мальчиков ( $n = 30$ ) установлено, что показатели ОТ и ОТ/ОБ положительно коррелировали с баллами по ограничительной шкале нарушения ПП ( $n = 16$ )  $r = 0,5$ ;  $p = 0,03$  и  $r = 0,7$ ;  $p \leq 0,000$  соответственно.

Показано, что в данной выборке подростков наличие у них самого частого типа нарушения ПП – экстернального – недостаточно сильно влияет на показатели ФР. Но у мальчиков, родившихся преждевременно, в периоде пубертата отмечалась самая неблагоприятная высокая степень положительной ассоциации количества баллов по экстернальной шкале нарушений ПП с показателями веса ( $n = 14$ )  $r = 0,9$ ;  $p = 0,006$ . Кроме того, показано, что у мальчиков из группы 1 высокие показатели ФР (в частности ОТ и ОТ/ОБ – ключевые показатели для формирования абдоминального типа ожирения) были взаимосвязаны с нарушением ПП по ограничительному типу, которое характерно для людей со сформированным избытком массы тела и ожирением [16–18]. Мальчики обеих групп имели также высокоположительную взаимосвязь между эмоциональным и экстернальными типами нарушения ПП, что в сочетании с недоношенностью еще больше усугубляет прогноз в отношении прогрессирования экстернального типа нарушения ПП и нарастания массы тела.

Подобные взаимосвязи отсутствовали у девочек, родившихся преждевременно.

В группе 1 у мальчиков обнаружено, что уровень ТАГ в сыворотке крови взаимосвязан с количеством баллов по ограничительной шкале нарушений ПП ( $n = 23$ )  $r = 0,4$ ;  $p = 0,04$ . У девочек обеих групп никаких корреляций показателей биохимии крови со шкалами нарушений ПП не обнаружено.

Подобные ассоциации показателей биохимии крови с баллами по шкалам нарушения ПП весьма логичны, однако при недоношенности и отсутствии своевременной коррекции они в конечном итоге влекут за собой дисрегуляцию липидного обмена.

Взаимосвязь уровня инсулина, показателей индексов инсулинорезистентности HOMA-IR, Caro с баллами по шкалам нарушения ПП наблюдалась только у мальчиков группы 1. Причем все эти показатели были взаимосвязаны с ограничительной шкалой ПП: для связи с инсулином ( $n = 23$ )  $r = 0,4$ ;  $p = 0,04$ ; для HOMA-IR ( $n = 23$ )  $r = 0,9$ ;  $p = 0,003$ ; для Caro ( $n = 23$ )  $r = -0,7$ ;  $p = 0,04$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подростков, родившихся недоношенными, чаще регистрируются: избыточная масса тела (31 % против 9 %, ОШ = 4,0; 95 % ДИ (2,9–7,7);  $\chi^2 = 9,28$ ;  $p = 0,002$ ); ожирение по абдоминальному типу (36 % из группы 1 против 6 % из группы 2, ОШ = 8,6; 95 % ДИ (2,8–27,2);  $\chi^2 = 17,1$ ,  $p \leq 0,0001$ ); более низкий рост и более высокий ИМТ, z-score ИМТ, ОТ, чем у сверстников, рожденных в срок.

Среди подростков группы 1 чаще регистрируется артериальная гипертензия I степени: 34,5 % – в группе 1 и 1,5 % – в группе 2 (ОШ 33,7; 95 % ДИ (4,3–261,2),  $p < 0,05$ ).

Нарушения ПП у недоношенных и доношенных детей в катамнезе регистрируются с одинаковой частотой, но отличаются по структуре и выраженности. Среди рожденных в срок сравнительно чаще и выраженнее регистрируется экстернальный тип ПП ( $p < 0,05$ ), а у преждевременно рожденных развивается более выраженный ограничительный тип нарушения ПП ( $p < 0,05$ ).

Нарушения ПП у подростков в группе 1 имеют гендерные отличия: мальчики чаще, чем девочки, реализуют нарушения ПП (73 %) (36 %, ОШ = 4,4; 95 % ДИ (1,5–13,2),  $p < 0,05$ ), которые представлены эмоциональным и экстернальными типами, а также их сочетанием и большей балльной выраженностью ограничительного типа ПП.

Девочки из группы 1 имеют многочисленные ассоциации параметров физического развития (масса тела, ИМТ) и параметров, характеризующих абдоминальное ожирение (ОТ), показателей АД с показателями углеводного и липидного обменов (триацилглицериды, глюкоза, индекс Туг, инсулин, индекс HOMA-IR). При этом не выявлена взаимосвязь вышеупомянутых составляющих метаболического синдрома с типом и выраженностью нарушений пищевого поведения у девочек, родившихся недоношенными.

Мальчики из группы 1, наряду с имеющимися ассоциациями параметров физического развития (масса тела, индекс массы тела), параметров, характеризующих абдоминальный тип ожирения (ОТ, соотношение ОТ/ОБ), показателей АД с показателями углеводного и липидного обменов (триацилглицериды, уровень глюкозы крови, индекс Туг, инсулин, индекс HOMA-IR), также имеют взаимосвязь вышеупомянутых компонентов метаболического синдрома с экстернальным и ограничительными типами пищевого поведения, формируют группу риска развития метаболического синдрома, ассоциированного с нарушениями пищевого поведения, и требуют дополнительного диспансерного наблюдения.



# БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№15-06-10539).

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Paz Levy D., Sheiner E., Wainstock T. et al. Evidence that Children Born at Early Term (37–38 6/7 Weeks) are at Increased Risk for Diabetes and Obesity-Related Disorders // *Am J Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 217, No. 5. P. 588.e1–588.e11.
2. Gascoin G., Flamant C. Long-term Outcome in Context of Intra Uterine Growth Restriction and/or Small for Gestational Age Newborns // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 2013. Vol. 42, No. 8. P. 911–920.
3. Vasylyeva T. L., Barche A., Chennasamudram S. P. et al. Obesity in Prematurely Born Children and Adolescents: Follow Up in Pediatric Clinic // *Nutr J.* 2013. No. 12. DOI <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-150>.
4. Прогресс в борьбе с инфекционными заболеваниями : информ. бюл. / Всемирная организация здравоохранения // Социальные аспекты здоровья населения. 2017. № 3. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/842/30/lang,ru> (дата обращения: 03.09.2020).
5. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения. URL: <http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/challenge-of-obesity-in-the-who-european-region-and-the-strategies-for-response-the> (дата обращения: 15.09.2020).
6. Migraine A., Nicklaus S., Parnet P. et al. Effect of Preterm Birth and Birth Weight on Eating Behavior at 2 y of Age // *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2013. Vol. 97, Iss. 6. P. 1270–1277.
7. Adams-Chapman I., Bann C. M., Vaucher Y. E., Stoll B. J. Association between Feeding Difficulties and Language Delay in Preterm Infants Using Bayley Scales of Infant Development-Third Edition // *J. Pediatr.* 2013. Vol. 163. P. 680–685.
8. О направлении методических рекомендаций «Оценка физического развития детей и подростков» : письмо Министерства здравоохранения Рос. Федерации от 21.11.2017 № 15-2/10/2-8090 // Норматив.-методич. и справоч. материалы. 2018. № 1. С. 3–4.
9. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. М. : Практика, 2014. 442 с.
10. Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents // *Lancet.* 2007. Vol. 369, No. 9579. P. 2059–2061.
11. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков: Российские рекомендации экспертов ВНОК, АДКР и РМОАГ (II пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 8, Прил. 1. 32 с.
12. van Strien T., Osterveld P. The children's DEBQ for assessment of restrained, emotional, and external eating in 7-to 12-year-old children // *Int J Eat Disord.* 2008. Vol. 41, No. 1. P. 72–81.
13. van Strien T., Frijters J. E. R., Bergers G. P. A., Defares P. B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for Assessment of Restrained, Emotional and External Eating Behavior // *International Journal Eating Disorders.* 1986. Vol. 5, No. 2. P. 295–315.
14. Baños R. M., Cebolla A., Etchemendy E., Felipe S., Rasal P., Botella C. Validation of the Dutch Eating Behavior Questionnaire for Children (DEBQ-C) for use with Spanish Children // *Nutr Hosp.* 2011. Vol. 26, No. 4. P. 890–896.
15. Caccialanza R., Nicholls D., Cena H. et al. Validation of the Dutch Eating Behaviour Questionnaire Parent Version (DEBQ-P) in the Italian Population: a Screening Tool to Detect Differences in Eating Behaviour Among Obese, Overweight and Normal-Weight Preadolescents // *Eur J Clin Nutr.* 2004. Vol. 58, No. 9. P. 1217–1222.
16. Миняйлова Н. А., Ровда Ю. И., Шишкова Ю. Н., Селантьева И. В. Особенности и формы нарушения ПП у подростков с избыточным жиротложением // *Мать и дитя в Кузбассе.* 2017. № 2. С. 8–13.

## REFERENCES

1. Paz Levy D., Sheiner E., Wainstock T. et al. Evidence that Children Born at Early Term (37–38 6/7 Weeks) are at Increased Risk for Diabetes and Obesity-Related Disorders // *Am J Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 217, No. 5. P. 588.e1–588.e11.
2. Gascoin G., Flamant C. Long-term Outcome in Context of Intra Uterine Growth Restriction and/or Small for Gestational Age Newborns // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 2013. Vol. 42, No. 8. P. 911–920.
3. Vasylyeva T. L., Barche A., Chennasamudram S. P. et al. Obesity in Prematurely Born Children and Adolescents: Follow Up in Pediatric Clinic // *Nutr J.* 2013. No. 12. DOI <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-150>.
4. Progress v borbe s infektsionnymi zabolevaniyami: Informatsionnyi biulleten / Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia // Sotsialnye aspekty zdorovia naseleniia. 2017. No. 3. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/842/30/lang,ru> (accessed: 03.09.2020). (In Russian).
5. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. URL: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/challenge-of-obesity-in-the-who-european-region-and-the-strategies-for-response-the> (accessed: 15.09.2020).
6. Migraine A., Nicklaus S., Parnet P. et al. Effect of Preterm Birth and Birth Weight on Eating Behavior at 2 y of Age // *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2013. Vol. 97, Iss. 6. P. 1270–1277.
7. Adams-Chapman I., Bann C. M., Vaucher Y. E., Stoll B. J. Association between Feeding Difficulties and Language Delay in Preterm Infants Using Bayley Scales of Infant Development-Third Edition // *J. Pediatr.* 2013. Vol. 163. P. 680–685.
8. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 21, 2017 No. 15-2/10/2-8090 "On the Direction of Methodological Recommendations 'Assessment of the Physical Development of Children and Adolescents'" // *Normative-Methodological and Reference Materials.* 2018. No. 1. P. 3–4. (In Russian).
9. Federalnye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniiu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami / Eds. I. I. Dedova, V. A. Peterkovoi. Moscow : Praktika, 2014. 442 p. (In Russian).
10. Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents // *Lancet.* 2007. Vol. 369, No. 9579. P. 2059–2061.
11. Diagnostics, Treatment and Prevention of Arterial Hypertension in Children and Adolescents. Russian Recommendations of Experts from VNOK, ADKR and RMOAG (II Revision) // *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009. No. 8. Sup. 1. 32 p. (In Russian).
12. van Strien T., Oosterveld P. The Children's DEBQ for Assessment of Restrained, Emotional, and External Eating in 7- to 12-year-old Children // *Int J Eat Disord.* 2008. Vol. 41, No. 1. P. 72–81.
13. van Strien T., Frijters J. E. R., Bergers G. P. A., Defares P. B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for Assessment of Restrained, Emotional and External Eating Behavior // *International Journal Eating Disorders.* 1986. Vol. 5, No. 2. P. 295–315.
14. Baños R. M., Cebolla A., Etchemendy E., Felipe S., Rasal P., Botella C. Validation of the Dutch Eating Behavior Questionnaire for Children (DEBQ-C) for use with Spanish Children // *Nutr Hosp.* 2011. Vol. 26, No. 4. P. 890–896.
15. Caccialanza R., Nicholls D., Cena H. et al. Validation of the Dutch Eating Behaviour Questionnaire Parent Version (DEBQ-P) in the Italian Population: a Screening Tool to Detect Differences in Eating Behaviour Among Obese, Overweight and Normal-Weight Preadolescents // *Eur J Clin Nutr.* 2004. Vol. 58, No. 9. P. 1217–1222.
16. Minyaylova N. A., Rovda Yu. I., Shishkova Yu. N., Selantieva I. V. Features and Forms of PP Disorders in Adolescents with Excessive Fat Deposition // *Mother and Child in Kuzbass.* 2017. No. 2. P. 8–13. (In Russian).



17. Погодаева М. М. Пищевое поведение у подростков г. Якутска // Творческий потенциал молодежи в развитие медицинской науки : материалы национал. молодеж. мед. форума. Якутск, 2016. URL: <http://oberon.s-vfu.ru/nymf/viewreport.php?id=215> (дата обращения: 05.09.2020).
18. Юдицкая Т. А., Гирш Я. В. Комплексная характеристика типов пищевого поведения у подростков // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 6. С. 25.
17. Pogodaeva M. M. Eating Behavior among Adolescents in Yakutsk // Creative Potential of Youth in the Development of Medical Science: Materials of the National Youth Medical Forum. Yakutsk, 2016. URL: <http://oberon.s-vfu.ru/nymf/viewreport.php?id=215> (accessed: 05.09.2020). (In Russian).
18. Yuditskaya T. A., Girsch Ya. V. Complex Characteristics of Types of Eating Behavior in Adolescents // Medicine and Education in Siberia. 2015. No. 6. P. 25. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Рафикова Юлия Сергеевна** – аспирант, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск, Россия.

E-mail: rafikova411@rambler.ru

**Михалев Евгений Викторович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск, Россия.

E-mail: mikhalev-ev@yandex.ru

**Саприна Татьяна Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры диabetологии и эндокринологии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск, Россия.

E-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

**Подпорина Мария Андреевна** – аспирант, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск, Россия.

E-mail: pmasha0409@gmail.com

**Лошкова Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск, Россия.

E-mail: loshkova.ev@ssmu.ru

**Желев Виктор Александрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск, Россия.

E-mail: dozd5@yandex.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Yuliya S. Rafikova** – Postgraduate, Siberia State Medical University, Tomsk, Russia.

E-mail: rafikova411@rambler.ru

**Evgeniy V. Mikhalev** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Hospital Pediatrics Division, Siberia State Medical University, Tomsk, Russia.

E-mail: mikhalev-ev@yandex.ru

**Tatyana V. Saprina** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Endocrinology and Diabetology Division, Siberia State Medical University, Tomsk, Russia.

E-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

**Mariya A. Podporina** – Postgraduate, Siberia State Medical University, Tomsk, Russia.

E-mail: pmasha0409@gmail.com

**Elena V. Loshkova** – Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor, Hospital Pediatrics Division, Siberia State Medical University, Tomsk, Russia.

E-mail: loshkova.ev@ssmu.ru

**Viktor A. Zhelev** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Hospital Pediatrics Division, Siberia State Medical University, Tomsk, Russia.

E-mail: dozd5@yandex.ru

# ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СКАРЛАТИНЫ У ДЕТЕЙ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ СТРЕПТАТЕСТ

Е. А. Гашина<sup>1</sup>, С. Н. Жойдик<sup>2</sup>, Н. В. Голованова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Городская детская клиническая больница № 3, Омск, Россия

**Цель** – изучить клинико-лабораторные особенности течения скарлатины и эффективность применения метода экспресс-диагностики Стрептатест у детей, госпитализированных в инфекционный стационар. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование 39 детей с диагнозом «скарлатина», госпитализированных в инфекционный стационар Городской детской клинической больницы № 3 г. Омска. Дети были распределены по группам в зависимости от возраста. Более половины пациентов составили дети от 3 до 7 лет. Проанализированы клиническая картина заболевания, данные анамнеза и лабораторных исследований. **Результаты.** У 97,4 % больных заболевание имело среднюю степень тяжести и проявлялось наличием основных симптомов. При сравнении показателей у пациентов разного возраста выявлено, что у детей до 3 лет уровень С-реактивного белка был статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ). При бактериологическом исследовании только у 12,8 % пациентов высевался  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А. Стрептатест проводился 26 детям при поступлении в стационар, до назначения антибактериальной терапии. Положительный результат теста регистрировался в 21 (80,8 %) случае. Эффективность применения метода экспресс-диагностики Стрептатест была статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с бактериологическим исследованием.

**Ключевые слова:** скарлатина, дети, диагностика, Стрептатест.

**Шифр специальности:** 14.01.08 Педиатрия.

**Автор для переписки:** Гашина Елена Александровна, e-mail: l.gashina@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Скарлатина является распространенной детской инфекцией, хорошо известной в педиатрической практике. По данным Н. И. Брико [1], ежегодно это заболевание переносят 32,6 тыс. детей (69 %) 3–6 лет; 9 тыс. детей (19 %) 7–14 лет; 4,3 тыс. детей (9 %) 1–2 лет и 793 взрослых человека (2 %). Ежегодно в Российской Федерации в среднем выявляется 44,9 тыс. случаев скарлатины у детей [2].

Скарлатина как одна из инфекций, вызванных  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, наблюдается во всем мире чаще в виде спорадических случаев. Однако в некоторых странах в последнее время регистрируется повышение заболеваемости скарлатиной. В Китае за последние 10 лет (2008–2017 гг.) количество случаев скарлатины возросло вдвое [3]. Исследования, проведенные Chen H. et al. в 2018 г., показывают высокую заболеваемость скарлатиной в детском возрасте, особенно в категории от 5 до 9 лет – 625,34 на 100 тыс. детей [3]. Рост заболеваемости зарегистрирован также в Англии с 2014 по 2016 г. Использование метода секвенирования генома S. ruogenes позволило проанализировать emm-типы штаммов, провести их филогенетический анализ и выявить гены устойчивости к антибиотикам, а также установить, что в разных странах преобладают различные emm-типы стрептококков. Например, скарлатина в Англии в 2014 г. была вызвана несколькими линиями стрептококка, такими как типы emm3, emm4 и emm12 [4]. В Тайване в 2010–2011 гг. и в Китае в 2005–2008 гг. наиболее распространенные штаммы

возбудителя принадлежали также типу emm12 [5]. В 2016 г. рост заболеваемости скарлатиной сочетался с ростом инвазивных форм стрептококковой инфекции с выявлением новой линии Streptococcus ruogenes, характеризующейся повышенной продукцией экзотоксина [6].

В Омске и Омской области также отмечается увеличение заболеваемости скарлатиной у детей до 14 лет с 191,8 на 100 тыс. детского населения в 2015 г. до 246,6 на 100 тыс. – в 2018 г. [7–8]. Однако, по данным инфекционного стационара ГДКБ № 3 г. Омска, за последние 3 года отмечается уменьшение числа госпитализированных по поводу скарлатины: в 2017 г. – 52; 2018 г. – 52; 2019 – 44 ребенка. Данные проведенного исследования косвенно указывают на преобладание более легких форм скарлатины, часто с наличием у больных других вирусных, бактериальных и аллергических заболеваний, что подтверждается также опубликованными результатами других исследований. Как известно, такая форма заболевания проявляется менее яркой клинической картиной, что может затруднять диагностику скарлатины на амбулаторном этапе и требует внедрения современных лабораторных методов для экспресс-диагностики.

**Цель** – изучить клинико-лабораторные особенности течения скарлатины и эффективность применения метода Стрептатест у детей, госпитализированных в инфекционный стационар.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сплошное исследование 39 детей с диагнозом «скарлатина», госпитализированных в инфекционный стационар ГДКБ № 3 г. Омска с января по декабрь 2019 г. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом Омского государственного медицинского университета Минздрава РФ (протокол от 13 декабря 2018 г. № 109), получено информированное согласие родителей на участие детей в исследовании. Критерии включения детей в исследование: возраст от 1 года до 17 лет 11 мес., диагноз «скарлатина». На каждого ребенка заведена индивидуальная регистрационная карта. Проведен анализ данных анамнеза, клинической картины заболевания, данных лабораторных исследований. Всем детям проводились общеклинические анализы, биохимический анализ крови, исследование крови на А-СЛО, бактериологическое исследование материала из ротоглотки и носа на дифтерию, бактериологическое исследование материала из ротоглотки на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, ЭКГ, осмотр оториноларинголога, Стрептатест. Дети были распределены на группы в зависимости от возраста: группа 1 – 5 детей от 1 года до 3 лет (12,8 %); группа 2 – 23 ребенка от 3 до 7 лет (58,9 %); группа 3 – 11 детей старше 7 лет (28,3 %). У детей до 1 года заболевание не зарегистрировано. Дети распределились по полу следующим образом: 21 мальчик – 53,8 %, 18 девочек – 46,2 %. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Предпочтение было отдано менее чувствительной, но и менее ограниченной условиями применения непараметрической статистике (метод углового преобразования Фишера, критерий Манна – Уитни).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученного материала показал, что среди пациентов, госпитализированных с диагнозом «скарлатина», преобладали дети из группы 2 (от 3 до 7 лет), по полу пациенты в группах распределились равномерно. Больные скарлатиной были госпитализированы по направлению скорой медицинской помощи – 69,2 % (27); врачей поликлиники – 25,7 % (10); в результате самообращения – 5,1 % (2) случаев. Дети были направлены в стационар с диагнозами: скарлатина – 38,4 % (15); лакунарная ангина – 17,9 % (7); ОРВИ – 10,2 % (4). В единичных случаях на догоспитальном этапе были заподозрены инфекционный мононуклеоз, аллергический дерматит и острая кишечная инфекция.

У больных в 97,4 % (38) случаев заболевание имело среднюю степень тяжести, у одного ребенка из группы 3 наблюдалась тяжелая форма заболевания. Статистически значимых различий по степени тяжести среди детей групп исследования выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Больные поступали в стационар в среднем на 3-й день болезни, в том числе в первые 3 дня – 66,7 % (26). На догоспитальном этапе 12,8 % (5) пациентов получали антибактериальную терапию (амоксиклав, амоксициллина клавуланат). У 33 % (13) детей был выявлен неблагоприятный аллергологический анамнез. Сопутствующая патология регистрировалась у 46,1 % (18) пациентов, из них у 20,5 % (8) – ОРЗ, у 10,3 % (4) – ЛОР патология. В единичных случаях встречались аллергический дерматит, бронхиальная астма, детский церебральный паралич, афтозный стоматит, герпетическая инфекция, дискинезия желчевыводящих путей. В стационар дети поступали с диагнозами: скарлатина – 64,1 % (25); ангина – 15,4 % (6); инфекционный мононуклеоз – 7,7 % (3); ОРВИ – 12,8 % (5). Осложнения отмечались в единичных случаях: по одному случаю – артрит коленных суставов и синусит, у двух детей – отит.

## FEATURES OF SCARLET FEVER IN CHILDREN AND EXPERIENCE OF APPLICATION OF STREPTATEST SYSTEM

E. A. Gashina<sup>1</sup>, S. N. Joidik<sup>2</sup>, N. V. Golovanova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> City Children's Clinical Hospital No. 3, Omsk, Russia

**The study aims** to investigate clinical and laboratory features of the course of scarlet fever and the effectiveness of the rapid diagnostic test system Streptatest in children admitted in an infectious unit. **Material and methods.** A prospective study includes 39 children diagnosed with scarlet fever and admitted in an infectious unit of the City Children's Clinical Hospital No. 3, Omsk. The children are divided into groups according to their age. More than half of the patients are children between the ages of 3 and 7. Anamnesis, the clinical picture of the disease, and laboratory data are analyzed. **Results.** The disease was of moderate severity and manifested itself in the presence of basic symptoms in 97.4 % of patients. It was revealed that in children under 3 years of age, the level of C-reactive protein was statistically significantly higher ( $pU < 0.05$ ), at comparing indicators in patients of different ages. During the bacteriological examination,  $\beta$ -hemolytic streptococcus was inoculated only in 12.8 % of patients (group A). Streptatest was carried out in 26 children upon admission to the hospital, before the appointment of antibiotic therapy. A positive test result was recorded in 21 cases (80.8 %). The effectiveness of using the rapid diagnostic test system Streptatest was statistically significantly higher ( $p\phi < 0.01$ ) compared to bacteriological research.

**Keywords:** scarlet fever, children, diagnostics, Streptatest.

**Code:** 14.01.08 Pediatrics.

**Corresponding Author:** Elena A. Gashina, e-mail: l.gashina@yandex.ru

Все дети при поступлении предъявляли жалобы на вялость, снижение аппетита, повышенную утомляемость, повышение температуры. Средняя длительность лихорадки составила 4 дня (от 1 до 10 дней). На боль в горле предъявляли жалобы 59 % (23) детей. Мелкоточечная сыпь регистрировалась в 100 % случаев, у 23,1 % (9) детей она появилась в 1-й день, у 43,5 % (17) – на 2-й день, у 33,4 % (13) – на 3-й день болезни. Налеты наблюдались в 74 % (29) случаев, их длительность составила 3,3 дня. Лимфатические узлы были увеличены у 97 % (38) пациентов, преимущественно

в подчелюстной и переднешейной областях. Малиновая окраска языка отмечалась у 92 % (35) пациентов. Средняя продолжительность заболевания составила 10 дней, число койко-дней – 7. При сравнении исследуемых групп статистически значимых различий в клинической картине заболевания в зависимости от возраста выявлено не было.

Уровень лейкоцитов у обследованных детей варьировался от  $6,4 \times 10^9/\text{л}$  до  $25,5 \times 10^9/\text{л}$ . Статистически значимой разницы среди детей различных возрастных групп выявлено не было (рис. 1.)

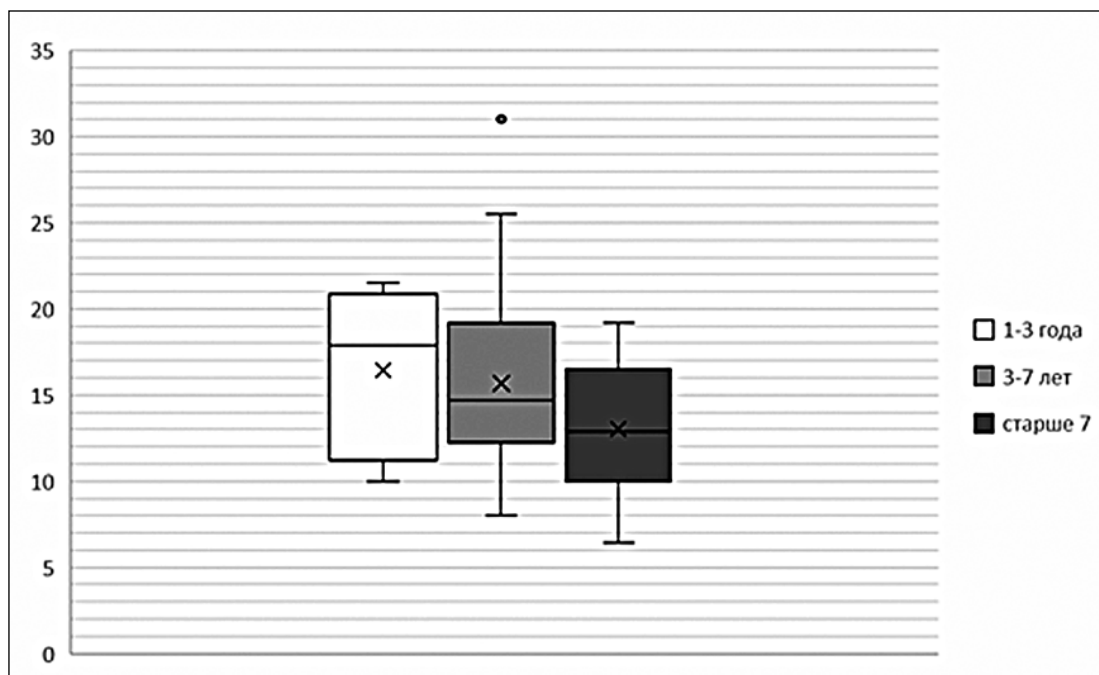


Рис. 1. Уровень лейкоцитов ( $10^9/\text{л}$ ) в крови детей, больных скарлатиной, Ме (LQ; HQ)

В периферической крови больных скарлатиной лейкоцитоз регистрировался у большинства детей и составил 84,6 % (33). У 74,4 % (29) детей лейкоцитоз сочетался с нейтрофилезом, сдвиг формулы влево регистрировался у 64,1 % (25), ускорение СОЭ – у 56,4 %

(22). При сравнении патологических изменений в периферической крови в исследуемых группах статистически значимых различий в зависимости от возраста выявлено не было (табл.).

Таблица

Изменения в периферической крови в зависимости от возрастных групп

Показатели	группа 1 (n = 5) абс. (%)	группа 2 (n = 23) абс. (%)	группа 3 (n = 11) абс. (%)	рф		
				1–2	1–3	2–3
Лейкоцитоз	5 (100,0)	19 (82,6)	9 (81,8)	рф > 0,05	рф > 0,05	рф > 0,05
Нейтрофилез	5 (100,0)	14 (60,9)	7 (63,6)	рф > 0,05	рф > 0,05	рф > 0,05
Сдвиг лейкоцитарной формулы влево	3 (60,0)	16 (69,6)	7 (63,6)	рф > 0,05	рф > 0,05	рф > 0,05
Ускоренное СОЭ	3 (60)	11 (47,82)	4 (36,36)	рф > 0,05	рф > 0,05	рф > 0,05

Определение С-реактивного белка проводилось у 24 детей, из них у 18 отмечалось повышение показателя выше нормы ( $> 3 \text{ мг/л}$ ). При сравнении показателей в зависимости от возраста было выявлено, что у детей до 3 лет уровень С-реактивного белка был ста-

тистически значимо выше ( $pU < 0,05$ ) и составлял от 52,6 до 56,17 мг/л. Показатель АСЛ-О (антистрептолизин О) определялся у 35 детей, только у 4 пациентов отмечалось его повышение. При бактериологическом исследовании только у 12,8 % (5) пациентов высевался



$\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, у 46,2 % (18) – другая флора (энтеробактер, стафилококк, кишечная палочка, грибы рода *Candida*, стрептококки группы В). У 41 % (16) больных бактериологические посевы были отрицательными.

Для экспресс-диагностики скарлатины использовался Стрептатест (*Streptatest*, Дектра Фарм, Франция). Принцип метода основан на выявлении специфического антигена стрептококка группы А с помощью иммунохроматографии. В отличие от традиционного бактериологического метода, требующего длительного выполнения, Стрептатест позволяет по-

ставить диагноз непосредственно на момент приема пациента. Согласно инструкции по выполнению теста положительным результатом считалось наличие двух цветных полосок пурпурного цвета в контрольной и тест-зоне. Данное исследование проводилось у 26 детей при поступлении в стационар, до назначения антибактериальной терапии. Положительный результат теста регистрировался в 21 (80,8 %) случае (рис. 2). Эффективность применения метода экспресс-диагностики Стрептатест была статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с бактериологическим методом.

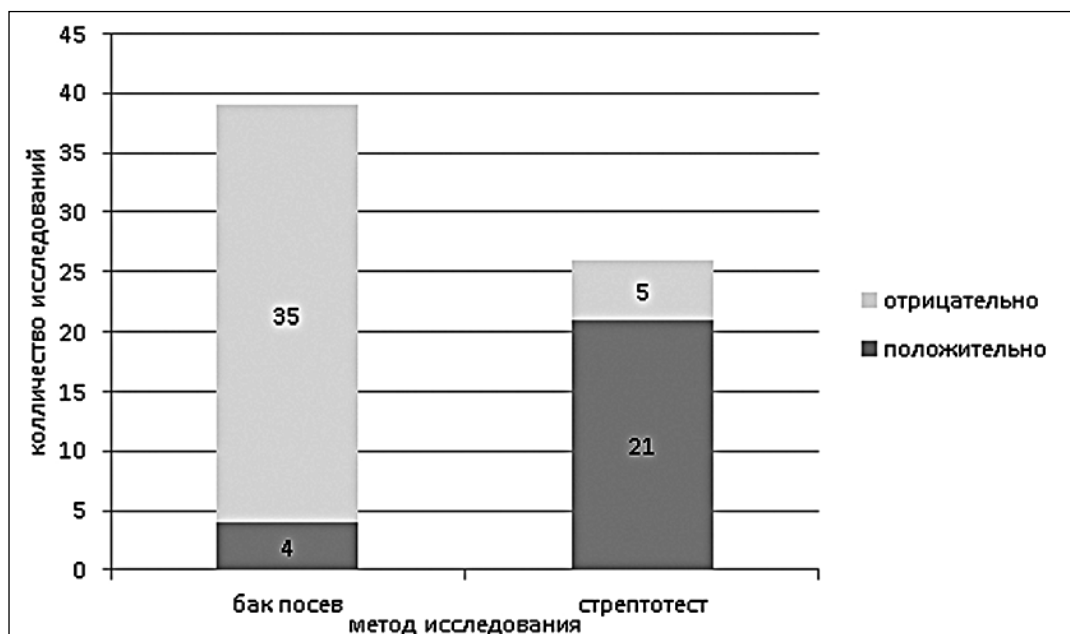


Рис. 2. Результаты бактериологического исследования и экспресс-диагностики Стрептатест

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на современном этапе скарлатина протекает с типичной клинической картиной и характерными воспалительными изменениями в периферической крови. Однако бактериологическое исследование постепенно теряет свою значимость, так как требует длительного времени выполнения. И только у небольшого числа пациентов удается выделить истинного возбудителя скарлатины. Применение метода

экспресс-диагностики Стрептатест позволяет поставить диагноз с первых дней заболевания. Использование данного метода может быть рекомендовано для диагностики скарлатины на догоспитальном этапе, особенно это поможет при распознавании легких форм заболевания.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брико Н. И., Глушкова Е. В. Состояние и тенденции эпидемической ситуации по стрептококковой (группы А) инфекции в России в последние годы // Журн. микробиологии. 2018. № 1. С. 10–16.
2. Брико Н. И., Глушкова Е. В., Кокорина Е. П., Никитин Н. В. Стрептококковая (группы А) инфекция в России: состояние проблемы и тенденции развития // Журн. инфектологии. 2019. Т 11, № 1. С. 7–16.
3. Chen H., Chen, Y., Sun, B. et al. Epidemiological Study of Scarlet Fever in Shenyang, China // BMC Infect Dis. 2019. Vol. 19, No. 1. P. 1074.
4. Chalker V., Jironkin A., Coelho J., et al. Genome Analysis Following a National Increase in Scarlet Fever in England 2014 // BMC Genomics. 2017. No. 18. P. 224.

## REFERENCES

1. Briko N. I., Glushkova E. V. Status and Trends of the Epidemic Situation of Group A Streptococcal (Gas) Infections in Russia in Recent Years // J. Microbiol. 2018. No. 1. P. 10–16. (In Russian).
2. Briko N. I., Glushkova E. V., Kaporina E. P., Nikitin N. V. Streptococcal (Group A) Infection in Russia: State of the Problem and Development Trends // J. Infektologi. 2019. Vol. 11. No. 1. P. 7–16. (In Russian).
3. Chen H., Chen, Y., Sun, B. et al. Epidemiological Study of Scarlet Fever in Shenyang, China // BMC Infect Dis. 2019. Vol. 19, No. 1. P. 1074.
4. Chalker V., Jironkin A., Coelho J., et al. Genome Analysis Following a National Increase in Scarlet Fever in England 2014 // BMC Genomics. 2017. No. 18. P. 224.
5. Wu P.-C., Lo W.-T., Chen S.-J., Wang C.-C. Molecular Characterization of Group A Streptococcal Isolates Causing Scarlet Fever and

5. Wu P.-C., Lo W.-T., Chen S.-J., Wang C.-C. Molecular Characterization of Group A Streptococcal Isolates Causing Scarlet Fever and Pharyngitis among Young Children: A Retrospective Study from a Northern Taiwan Medical Center // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2014. No. 47. P. 304–310.
6. Lynskey N. N. Emergence of Dominant Toxigenic M1T1 Streptococcus Pyogenes Clone during Increased Scarlet Fever Activity in England: a Population-Based Molecular Epidemiological Study // Lancet Infect Dis. 2019. Vol. 19, No. 11. P. 1209–1218.
7. Здравоохранение в Омской области в 2018 году : стат. сб. / Омск : Омскстат, 2019. 58 с.
8. Здравоохранение в Омской области в 2016 году : стат. сб. / Омск : Омскстат, 2017. 58 с.
- Pharyngitis among Young Children: A Retrospective Study from a Northern Taiwan Medical Center // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2014. No. 47. P. 304–310.
6. Lynskey N. N. Emergence of Dominant Toxigenic M1T1 Streptococcus Pyogenes Clone during Increased Scarlet Fever Activity in England: a Population-Based Molecular Epidemiological Study // Lancet Infect Dis. 2019. Vol. 19, No. 11. P. 1209–1218.
7. Zdravookhraneniye v Omskoi oblasti v 2018 godu : stat.sb. Omsk : Omskstat., 2019. 58 p. (In Russian).
8. Zdravookhraneniye v Omskoi oblasti v 2016 godu : stat.sb. Omsk : Omskstat., 2017. 58 p. (In Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гашина Елена Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Омск, Россия.

Author ID: 295975.

E-mail: l.gashina@yandex.ru

**Жойдик Светлана Николаевна** – заведующая отделением воздушно-капельных инфекций инфекционного стационара, Городская детская клиническая больница № 3, Омск, Россия.

E-mail: e-joidik@mail.ru

**Голованова Наталья Владимировна** – врач-педиатр, отделение воздушно-капельных инфекций инфекционного стационара, Городская детская клиническая больница № 3, Омск, Россия.

E-mail: golovanovanata@rambler.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Elena A. Gashina** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Children Infectious Diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

Author ID: 295975.

E-mail: l.gashina@yandex.ru

**Svetlana N. Joidik** – Head, Department of Airborne Infections, Infectious Diseases Hospital, City Children's Clinical Hospital No. 3, Omsk, Russia.

E-mail: e-joidik@mail.ru

**Natalia V. Golovanova** – Pediatric Physician, Department of Airborne Infections, Infectious Diseases Hospital, City Children's Clinical Hospital No. 3, Omsk, Russia.

E-mail: golovanovanata@rambler.ru

# ПСОРИАТИЧЕСКАЯ ОНИХОДИСТРОФИЯ КАК МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ПСОРИАЗА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ КОМОРБИДНОСТИ

Ю. С. Ковалева, А. А. Ведлер, Е. А. Субботин, Г. В. Грибова

Алтайский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Барнаул, Россия

**Цель** – оценить взаимосвязь индекса тяжести псориаатической ониходистрофии с индексом тяжести псориаза, качеством жизни и сопутствующей коморбидностью. **Материал и методы.** Обследованы 406 больных псориазом, у которых оценены тяжесть псориаатического поражения кожи и ногтей, ее влияние на качество жизни и коморбидный фон. **Результаты.** Выявлена прямая корреляция между степенью поражения ногтей и тяжестью течения псориаза. У больных с высокими индексами тяжести поражения кожи и ногтей заболевания сердечно-сосудистой системы встречались в популяции чаще других.

**Ключевые слова:** псориаз, псориаз ногтей, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания.

**Шифр специальности:** 14.01.10 Кожные и венерические болезни.

**Автор для переписки:** Ведлер Анна Андреевна, e-mail: vedler013@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуально изучение псориаза не только как патологического изменения гладкой кожи, но и как системного поражения других систем органов. Псориаз известен как хронический, рецидивирующий, генетически обусловленный и мультифакторный дерматоз с ярко выраженными кожными симптомами [1]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о вовлечении в псориаатический патологический процесс не только гладкой кожи, но и других систем органов. Так, в современной медицинской литературе используется термин «псориаатическая болезнь» [2–5].

Согласно данным исследований псориаз встречается в различных клинических формах у 1,5–5 % населения в разных странах [6]. Одной из проблемных его локализаций являются ногтевые пластины. Ониходистрофия чаще отмечается в сочетании с распро-

страненным процессом на гладкой коже и волосистой части головы, а также с неблагоприятным клиническим течением и формированием псориаатического поражения суставов [7–8]. В исследовании [9] отмечено, что поражение ногтевых пластин наблюдалось у 40–50 % больных псориазом. По другим данным, поражение ногтей диагностировалось у 15–90 % пациентов с псориазом и у 90 % пациентов с псориаатическим артритом [10–12]. При этом у 5–10 % больных ониходистрофия являлась единственным проявлением псориаза или предшествовала появлению псориаатических высыпаний на коже [10, 13].

О взаимосвязи изменения ногтевых пластин и длительности срока повреждений кожи при псориазе и псориаатическом артрите свидетельствуют результаты ряда исследований [14–16], некоторыми из них

## PSORIATIC ONYCHODYSTROPHY AS A MARKER OF PSORIASIS SEVERITY AND CONCOMITANT COMORBIDITY

Yu. S. Kovalyova, A. A. Vedler, E. A. Subbotin, G. V. Gribova

Altay State Medical University, Barnaul, Russia

**The study aims** to assess the connection between the severity of psoriatic onychodystrophy and the psoriasis severity index, quality of life, and concomitant comorbidity. **Material and methods.** The study includes 406 patients with psoriasis. The severity of psoriatic lesions of the skin and nails, its effect on the quality of life, and comorbid background are assessed. **Results.** A direct correlation was found between the degree of nail damage and the severity of psoriasis. In patients with high severity indices of skin and nail damage, diseases of the cardiovascular system were more common.

**Keywords:** psoriasis, nail psoriasis, comorbidity, cardiovascular diseases.

**Code:** 14.01.10 Skin and Venereal Diseases.

**Corresponding Author:** Anna A. Vedler, e-mail: vedler013@mail.ru

установлена прямая положительная корреляционная связь между продолжительностью псориаза гладкой кожи и тяжестью поражения ногтей [14–15]. В исследованиях F. C. Wilson et al. [17] также отмечено, что у пациентов с дистрофией ногтей риски развития псориатического артрита в три раза выше, чем у пациентов без дистрофии ногтей. Таким образом, поражение ногтей при псориазе может рассматриваться как предвестник будущего псориатического поражения суставов.

Воспалению сухожилия разгибателя энтезиса и воспалительному процессу суставов кистей и стоп способствует поражение дистальных межфаланговых суставов, обусловленное наличием между ними анатомической связи [18].

Псориатические поражения ногтевой пластины у больных разнообразны. Основными типами дистрофических изменений ногтя при псориазе являются: поражения матрицы ногтя (синдром наперстка, лейконихия, линии Бо-Рейля, ониходистрофия, трахионихия, потеря цвета); псориаз ногтевого ложа (синдром масляного пятна, подногтевой гиперкератоз, койлонихия, онихогрифоз, онихолизис); изменения, возникающие в ногтевой пластине при псориазе околоногтевых валиков [19]. По данным ряда исследований, у некоторых пациентов псориаз ногтевых пластин сочетается с онихомикозом [10–11, 13].

Особо отмечено негативное влияние псориатического поражения ногтей на качество жизни больного из-за наличия эстетических проблем, а также возможных ограничений в повседневной деятельности, ведущих к нарушению функциональности пальцев кистей и стоп [12, 20].

**Цель** – исследование клинических вариантов поражения ногтей у больных различными формами псориаза, оценка индекса тяжести псориаза ногтей, его взаимосвязи с индексом тяжести псориаза, дерматологическим индексом качества жизни и коморбидностью у таких пациентов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на кафедре дерматовенерологии, косметологии и иммунологии и было одобрено этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета Минздрава РФ (г. Барнаул). Получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании, обработку персональных данных и публикацию результатов.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие псориаза различных клинических форм, возраст от 18 лет и старше. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, наличие других кожных заболеваний на момент исследования.

В ходе работы учитывались данные анамнеза заболевания и жизни с использованием антропометрических характеристик: роста и массы тела; окружности живота (измеренной сантиметровой лентой); индекса массы тела (по формуле  $ИМТ = \frac{Масса\ тела}{Рост^2}$ ), артериального давления и частоты пульса (определенной осциллометрическим методом). В ходе осмотра оценивался патологический процесс кожи и ногтей.

Воспалительная активность псориаза гладкой кожи у каждого пациента оценивалась с помощью индекса PASI (Psoriasis Area Severity Index). Числовой коэффициент шкалы PASI отражает в баллах от 0 до 72 площадь поражения симптомами болезни, интенсивность инфильтрации, шелушения и эритемы.

Степень тяжести псориаза ногтей оценивалась в баллах от 0 до 160 с помощью индекса NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Для получения результата оценивалось наличие характерных повреждений матрицы ногтя или характерных для ногтевого ложа изменений в четырех квадрантах каждой ногтевой пластины кистей и стоп. С целью исключения микотической инфекции у пациентов с поражением ногтевых пластин проводилось микроскопическое исследование для обнаружения мицелл грибов с 30 %-м раствором KOH.

Для оценки степени негативного влияния псориаза на различные аспекты жизни больных (профессиональные, бытовые, сексуальные, социальные) использовался русифицированный вариант дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) проф. Н. Г. Кочергина (2001) в баллах от 0 до 30.

В работе использованы методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования. Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии. Значения количественных величин представлены в виде выборочных средних арифметических (M) и стандартных ошибок (SE). Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов.

В случаях нормального распределения и равенства дисперсий для сравнения среднего арифметического использовали t-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$ . При наличии малых частот (менее 10) использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали точный метод Фишера.

Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений [21–22].

Обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы Statistica 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы 406 пациентов с различными формами псориаза в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст –  $44,32 \pm 15,00$  лет), из них 228 (56,2 %) – мужчины, 178 (43,8 %) – женщины, средний стаж болезни у пациентов –  $14,39 \pm 12,78$  года.

Среди провоцирующих факторов заболевания отмечены: эмоциональный фактор (в большинстве случаев) – у 240 (59,1 %) пациентов; инфекционные заболевания ЛОР-органов – у 28 (6,8 %); псевдотуберкулез – у 1 (0,25 %); травмы и нарушение целостности кожи – у 12 (3,0 %); радиоактивное излучение – у 1 (0,25 %) пациента. Триггерный фактор не выявлен у 124 (30,5 %) больных. У 80 (19,7 %) пациентов псориаз имел отягощенный наследственный характер.

Клинические формы, наблюдаемые у пациентов: вульгарный псориаз (бляшечная, инверсная, каплевидная и экссудативная формы) – у 314 (91,8 %); более тяжелые формы псориатической болезни: ладонно-подошвенная форма псориаза – у 10 (2,4 %); псориатическая эритродермия – у 22 (5,4 %); псориатический артрит – у 34 (8,4 %) больных. Сочетание нескольких клинических форм псориаза наблюдалось у 124 (30,5 %) пациентов.



При объективном осмотре псориазическая ониходистрофия наблюдалась у 186 (45,8 %) больных псориазом. Среди них поражение ногтевых пластин выявлено: только на кистях – у 30 (16,1 %); только на стопах – у 14 (7,5 %); на кистях и стопах одновременно – у 142 (76,3 %) больных. В структуре поражения ногтей выявлена различная клиническая картина. Наиболее часто диагностировались: псориазические онихии с точечными углублениями на ногтевых пластинках (симптом «наперстка») – у 130 (69,8 %); псориазические папулы розового или желтого цвета, расположенные на ногтевом ложе и просвечивающие сквозь ногтевую пластинку (симптом «масляного пятна»), потеря цвета – у 76 (40,9 %) больных; онихогрифоз со значительным утолщением и деформацией ногтевых пластин – у 18 (9,7 %); онихолизис с отслоением дистальной части ногтевой пластины от ногтевого ложа – у 11 (11,8 %); подногтевой гиперкератоз – у 40 (21,5 %); линии Бо-Рейля – у 14 (7,5 %) пациентов (рис. 1–4).

При микроскопическом исследовании выявлено сопутствующее микотическое поражение ногтевых пластин стоп у 12 (6,5 %) пациентов.

Для оценки влияния псориазической ониходистрофии как отягчающего фактора у больных псориазом все исследуемые были разделены на две группы. Первую группу составили 220 (54,2 %) больных псориазом без поражения ногтевой пластины, вторую группу – 186 (45,8 %) больных псориазом с псориазической ониходистрофией. В зависимости от степени тяжести псориаза 220 пациентов первой группы были разделены на три подгруппы: подгруппа I – 70 (31,8 %) пациентов с легкой степенью ( $PASI < 10$  баллов); подгруппа II – 122 (55,5 %) пациентов со средне-тяжелой степенью ( $PASI = 10–20$  баллов); подгруппа III – 28 (12,7 %) больных с тяжелой степенью ( $PASI > 20$  баллов).

186 пациентов второй группы с псориазом гладкой кожи в сочетании с поражением ногтей разделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести: I подгруппа – легкая степень тяжести ( $PASI < 10$  баллов) – 16 (8,6 %) человек; II подгруппа – средне-тяжелая степень ( $PASI = 10–20$  баллов) – 98 (52,7 %) пациентов; III подгруппа – тяжелая степень ( $PASI > 20$  баллов) – 72 (38,7 %) больных.

Средний индекс NAPSI у пациентов с псориазическим поражением ногтей составил  $70,5 \pm 21,3$  балла из 160 возможных. У 186 больных псориазом второй группы была оценена взаимосвязь индекса PASI с индексом NAPSI (рис. 5). Данные подгруппы III статистически различны в сравнении с данными I и II подгрупп ( $p < 0,05$ ).

При оценке клинических форм поражения ногтевых пластин во второй группе пациентов отмечено, что при более легких формах течения заболевания с индексом PASI менее 10 баллов чаще встречались нетяжелые поражения ногтей в виде точечных углублений – симптом «наперстка» и изменение оттенка. У больных со средней степенью тяжести псориаза с индексом PASI в пределах 10–20 баллов отмечалось выраженное поражение ногтевых пластин в виде псориазических паронихий, симптома «масляного пятна» и подногтевого гиперкератоза. При псориазе тяжелой степени с индексом PASI более 20 баллов отмечалось тотальное поражение ногтевых пластин, а также самые тяжелые формы – онихогрифоз и онихолизис. При изучении взаимосвязи тяжести псориаза и индекса поражения ногтевых пластин отмечена прямая корреляция (рис. 5).



Рис. 1. Пациент М., 23 года. Бляшечный псориаз, псориазическая ониходистрофия кистей и стоп: псориазическая паронихия, симптом «наперстка», симптом «масляного пятна», подногтевой гиперкератоз и онихолизис. NAPSИ – 140 баллов, PASI – 6,6 балла



Рис. 2. Пациент К., 32 года. Бляшечный псориаз, псориазическая ониходистрофия кистей: симптом «наперстка», линии Бо-Рейля. NAPSИ – 36 баллов, PASI – 12 баллов



Рис. 3. Пациент Д., 18 лет. Бляшечный псориаз, ладонно-подошвенный псориаз, псориазическая ониходистрофия кистей: симптом «наперстка», онихолизис, псориазические паронихии. NAPSИ – 54 балла, PASI – 18,1 балла



Рис. 4. Пациент А., 45 лет. Бляшечный псориаз, псориатическая паронихия, симптом «наперстка», потеря цвета, трахионихии, подногтевой гиперкератоз. NAPSИ – 54 балла, PASI – 13,4 балла

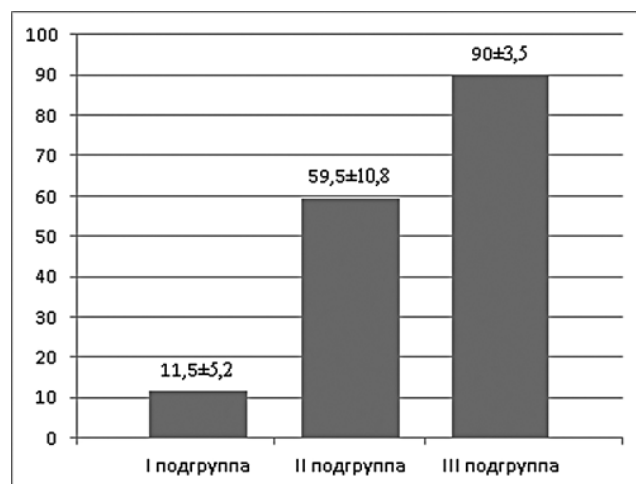


Рис. 5. Индекс NAPSИ у больных псориазом с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести во второй группе

В ходе исследования при сборе жалоб, анамнеза и при изучении амбулаторных карт у пациентов в обе-

их группах отмечалось наличие сопутствующих заболеваний различных систем органов (табл. 1).

Таблица 1

Сопутствующие заболевания у больных псориазом

Сопутствующие заболевания	Пациенты с псориазом гладкой кожи, % (абс.); n = 220			Пациенты с псориазом гладкой кожи и поражением ногтей, % (абс.); n = 186		
	I подгруппа, n = 70	II подгруппа, n = 122	III подгруппа, n = 28	I подгруппа, n = 16	II подгруппа, n = 98	III подгруппа, n = 72
Псориатический артрит	0	3,3 (4)	17,9 (5)	0 p = 0,999	10,2 (10) p = 0,070	20,8 (15) p = 0,956
Сердечно-сосудистые заболевания, в т. ч.:						
гипертоническая болезнь	25,7 (18)	41,8 (51)	42,9 (12)	6,25 (1) p = 0,174	66,3 (65) p < 0,001	66,7 (48) p = 0,05
ишемическая болезнь сердца	2,9 (2)	8,2 (10)	28,6 (8)	0 p = 0,814	8,2 (8)	1 22,2 (16) p = 0,684
Сахарный диабет 2-го типа	0	4,9 (6)	10,7 (3)	0 p = 0,999	8,2 (8) p = 0,483	8,3 (6) p = 0,988
Ожирение	7,1 (5)	24,6 (30)	39,3 (11)	6,25 (1) p = 0,676	22,4 (22) p = 0,832	65,3 (47) p = 0,032
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4,3 (3)	4,1 (5)	3,6 (1)	6,25 (1) p = 0,748	8,2 (8) p = 0,326	11,1 (8) p = 0,427
Заболевания дыхательной системы	2,9 (2)	4,1 (5)	7,1 (2)	6,25 (1) p = 0,930	8,2 (8) p = 0,326	15,2 (11) p = 0,450
Заболевания гепатобилиарной системы	0	2,5 (3)	3,6 (1)	0 p = 0,999	2,04 (2) p = 0,804	5,6 (4) p = 0,919
Заболевания репродуктивной системы	2,9 (2)	3,3 (4)	3,6 (1)	6,25 (1) p = 0,930	5,1 (5) p = 0,737	4,2 (3) p = 0,666
ВИЧ-инфекция	0	0	3,6 (1)	0 p = 0,999	0 p = 0,999	1,4 (1) p = 0,924

Примечание: p – статистическая значимость различий между одноименными подгруппами.

Наиболее часто у больных псориазом в обеих исследуемых группах отмечалось наличие псориазического артрита, гипертонической болезни и ожирения. Так, в группе пациентов с псориазом гладкой кожи и поражением ногтей псориазический артрит регистрировался у 25 (13,4 %) больных, что на 9,3 % чаще, чем в группе пациентов только с псориазом гладкой кожи ( $p < 0,05$ ). Гипертоническая болезнь встречалась у 114 (61,2 %) больных, что на 24,4 % чаще ( $p < 0,05$ ), чем в первой группе пациентов только с псориазом гладкой кожи. Ожирение отмечалось у 47 (65,3 %) больных с тяжелой степенью псориаза в сочетании с поражением ногтевых пластин, что на 26 % чаще ( $p < 0,05$ ), чем в первой группе пациентов с псориазом гладкой кожи тяжелой степени.

Установлено, что частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний и псориазического артрита зависит от степени тяжести псориазического процесса. Данные свидетельствуют о статистической значимости разницы наличия псориазического артрита и гипертонической болезни у больных псориазом средней степени тяжести с поражением ногтей в сравнении с пациентами с псориазом гладкой кожи средней степени тяжести без поражения ногтевых пластин ( $p < 0,05$ ).

Далее в ходе исследования с помощью ДИКЖ было оценено влияние псориаза на качество жизни в обеих группах (табл. 2).

Таблица 2

Дерматологический индекс качества жизни у больных псориазом

Степень влияния псориаза на качество жизни	Пациенты с псориазом, n = 220 (%/абс.)	Пациенты с псориазом и поражением ногтей, n = 186 (%/абс.)	Статистическая значимость различий показателей (p)
Незначительная	10 (22)	8,6 (16)	0,756
Умеренная	19,01 (42)	18,3 (34)	0,935
Очень сильная	37,3 (82)	55,9 (104)	< 0,001
Чрезвычайно сильная	20,9 (46)	32,3 (60)	0,013

По результатам оценки установлена степень влияния псориаза на качество жизни: незначительная – у 36 (9,3 %); умеренная – у 76 (18,7 %); очень сильная – у 186 (45,8 %); чрезвычайно сильная – у 106 (26,2 %) пациентов. Так, у 88 % больных псориазом с поражением ногтей отмечалось очень сильное и чрезвычайно сильное влияние на качество жизни, что подтверждено статистическими значимыми различиями с группой больных псориазом без вовлечения ногтевых пластин ( $p < 0,05$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что псориазическая ониходистрофия является достаточно частой разновидностью проявлений псориаза, что подтверждается другими исследователями [23]. Так, у 186 (45,8 %) больных отмечалось различное поражение ногтевых пластин, причем тяжесть поражения напрямую зависела от тяжести течения псориаза и сопутствующих заболеваний, таких как псориазический артрит, гипертоническая болезнь и ожирение.

Индекс NAPSI – простой и достаточно информативный метод оценки тяжести поражения ногтей при

псориазе. В ходе исследования была отмечена прямая корреляция между степенью поражения ногтей и тяжестью течения псориаза: чем тяжелее протекает псориаз, тем сильнее поражены ногти.

У пациентов с псориазической ониходистрофией отмечалось наличие коморбидных состояний. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались поражения сердечно-сосудистой системы – гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца.

Наличие псориаза гладкой кожи и ногтей негативно влияет на качество жизни пациентов, при этом наличие у больных поражения ногтевых пластин явилосьотяготяющим фактором при оценке степени влияния. Таким образом, вовлеченность в патологический процесс ногтевых пластин у пациентов с различной степенью тяжести псориаза можно рассматривать как маркер коморбидности и прогрессирования дерматоза в будущем, что потребует более пристального отношения к пациентам, имеющим псориазическую ониходистрофию.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Довжанский С. И., Утц С. Р. Псориаз или псориазическая болезнь. В 2 ч. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1992. 272 с.
2. Кунгуров Н. В., Филимонкова Н. Н., Тузанкина И. А. Псориазическая болезнь. Екатеринбург, 2002. 193 с.
3. Олисова О. Ю. Современные подходы к ведению больных псориазом // Рус. мед. журн. 2004. № 4. С. 182.
4. Филимонкова Н. Н., Топычанова Е. П., Киселева Н. В. Системная воспалительная реакция и явления дислипидемии при псориазе : лит. обзор // Фундамент. исслед.. 2013. № 9. С. 188–194.

### REFERENCES

1. Dovzhanskii S. I., Utts S. R. Psoriasis ili psoriaticheskaja bolezn. V 2 ch. Saratov : Izd-vo Sarat. un-ta, 1992. 272 p. (In Russian).
2. Kungurov N. V., Filimonkova N. N., Tuzankina I. A. Psoriaticheskaja bolezn. Ekaterinburg, 2002. 193 p. (In Russian).
3. Olisova O. Yu. Sovremennye podkhody k vedeniiu bolnykh psoriazom // Russkii med. zhurn. 2004. No. 4. P. 182. (In Russian).
4. Filimonkova N. N., Topychkanova E. P., Kiseleva N. V. Sistemnaia vospalitelnaia reaktsiia i iavleniia dislipidemii pri psoriaze:



5. Davidovici B. B., Sattar N., Prinz J. et al. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Comorbid Conditions // *J Invest Dermatol.* 2010. No. 130 (7). P. 1785–1796.
6. Кобылинский А. А., Удзуху В. Ю., Короткий Н. Г. Импульсный лазер на парах золота в терапии псориаза // *Вестн. последиплом. мед. образования.* 2011. № 34. С. 18–21.
7. Рукавишников В. М. Изменения ногтей при псориазе // *Вестн. дерматологии и венерологии.* 2009. № 2. С. 71–79.
8. Dogra A., Arora A. K. Nail Psoriasis: The Journey so Far // *Indian J Dermatol.* 2014. No. 59 (4). P. 319–333.
9. Кубанова А. А. Псориаз. Клинические рекомендации по лечению больных псориазом. М.: ДЭКС-Пресс, 2008. 56 с.
10. Суколина О. С. Оценка тяжести поражения ногтей при псориазе с использованием NAPSИ // *Рос. журн. кожн. и венерол. болезней.* 2007. № 5. С. 83–85.
11. Jiaravuthisan M. M., Sasseville D., Vender R. B. Psoriasis of the Nail: Anatomy, Pathology, Clinical Presentation, and a Review of the Literature on Therapy // *J Am Acad. Dermatol.* 2007. No. 57. P. 1–27.
12. Augustin M. PsoNet – More Health Care Quality through Regional Psoriasis Networks // *J DtschDermatol. Ges.* 2008. No. 6 (4). P. 263–264.
13. Бэран Р., Ханеке Э. Дифференциальная диагностика поражений ногтей. М.: Геотар, 2011. 200 с.
14. Armesto S., Esteve A., Coto-Segura P. et al. Nail Psoriasis in Individuals with Psoriasis Vulgaris: a Study of 661 Patients // *ActasDermosifiliogr.* 2011. No. 102 (5). P. 365–372.
15. Hallaji Z., Babaeijandaghi F., Akbarzadeh M. A Significant Association Exists between the Severity of Nail and Skin Involvement in Psoriasis // *J Am Acad. Dermatol.* 2012. No. 66 (1). P. 12–13.
16. Luger T. A., Barker J., Lambert J. et al. Sustained Improvement in Joint Pain and Nail Symptoms with Etanercept Therapy in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis // *J Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009. No. 23 (8). P. 896–904.
17. Wilson F. C., Icen M., Crowson C. S. et al. Incidence and Clinical Predictors of Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis: a Population-Based Study // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 15, No. 61 (2). P. 233–239.
18. Balakrishnan C., Madnani N. Diagnosis and Management of Psoriatic Arthritis // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013. Vol. 79, No 7. P. 18–24.
19. Ткаченко С. Г., Кондрашова В. Б. Кардиометаболический риск у больных псориазом // *Дерматология и венерология.* 2010. № 48. С. 11–16.
20. Belyayeva E., Gregoriou S., Chalikias J. et al. The Impact of Nail Disorders on Quality of Life // *Eur J Dermatol.* 2013. Vol. 1, No. 23 (3). P. 366–371.
21. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
22. Боровиков В. П. Statistica: искусство анализа данных на компьютере для профессионалов. СПб.: Питер, 2001. 656 с.
23. Баранова У. А. Эффективность лечения псориагических ониходистрофий методом воздействия локальной фотохимиотерапии // *Вестник СурГУ. Медицина.* 2019. № 3. С. 51–56.
- literaturnyi obzor // *Fundamentalnye issledovaniia.* 2013. No. 9 (pt. 1). P. 188–194. (In Russian).
5. Davidovici B. B., Sattar N., Prinz J. et al. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Comorbid Conditions // *J Invest Dermatol.* 2010. No. 130 (7). P. 1785–1796.
6. Kobylinskii A. A., Udzhukhu V. Yu., Korotkii N. G. Impulsnyi lazer na parakh zolota v terapii psoriaza // *Vest. poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniia.* 2011. No. 34. P. 18–21. (In Russian).
7. Rukavishnikova V. M. Izmeneniia nogtei pri psoriaze // *Vestnik dermatol. i venerol.* 2009. No. 2. P. 71–79. (In Russian).
8. Dogra A., Arora A. K. Nail Psoriasis: The Journey so Far // *Indian j Dermatol.* 2014. No. 59 (4). P. 319–333.
9. Kubanova A. A. Psoriaz. Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu bolnykh psoriazom. Moscow : DEKS-Press, 2008. 56 p. (In Russian).
10. Sukolina O. S. Otsenka tiazhesti porazheniia nogtei pri psoriaze s ispolzovaniem NAPSИ // *Ros.zhurn. kozh. i ven. bol.* 2007. No. 5. P. 83–85. (In Russian).
11. Jiaravuthisan M. M., Sasseville D., Vender R. B. Psoriasis of the Nail: Anatomy, Pathology, Clinical Presentation, and a Review of the Literature on Therapy // *J Am Acad. Dermatol.* 2007. No. 57. P. 1–27.
12. Augustin M. PsoNet – More Health Care Quality through Regional Psoriasis Networks // *J DtschDermatol. Ges.* 2008. No. 6 (4). P. 263–264.
13. Beran R., Khanek E. Differentsialnaia diagnostika porazhenii nogtei. Moscow : Geotar, 2011. 200 p. (In Russian).
14. Armesto S., Esteve A., Coto-Segura P. et al. Nail Psoriasis in Individuals with Psoriasis Vulgaris: a Study of 661 Patients // *ActasDermosifiliogr.* 2011. No. 102 (5). P. 365–372.
15. Hallaji Z., Babaeijandaghi F., Akbarzadeh M. A Significant Association Exists between the Severity of Nail and Skin Involvement in Psoriasis // *J Am Acad. Dermatol.* 2012. No. 66 (1). P. 12–13.
16. Luger T. A., Barker J., Lambert J. et al. Sustained Improvement in Joint Pain and Nail Symptoms with Etanercept Therapy in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis // *J Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009. No. 23 (8). P. 896–904.
17. Wilson F. C., Icen M., Crowson C. S. et al. Incidence and Clinical Predictors of Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis: a Population-Based Study // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 15, No. 61 (2). P. 233–239.
18. Balakrishnan C., Madnani N. Diagnosis and Management of Psoriatic Arthritis // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013. Vol. 79, No 7. P. 18–24.
19. Tkachenko S. G., Kondrashova V. B. Kardiometabolicheskii risk u bolnykh psoriazom // *Dermatologiya i venerologiya.* 2010. No. 48 (2). P. 11–16. (In Russian).
20. Belyayeva E., Gregoriou S., Chalikias J. et al. The Impact of Nail Disorders on Quality of Life // *Eur J Dermatol.* 2013. Vol. 1, No. 23 (3). P. 366–371.
21. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Trans. From Eng. Moscow, Praktika, 1998. 459 p. (In Russian).
22. Borovikov V. P. STATISTICA: iskusstvo analiza dannykh na kompiutere dlia professionalov. SPb.: Piter, 2001. 656 p. (In Russian).
23. Baranova U. A. Efficiency of Treatment of Psoriatic Onychodystrophy by Method of Local Photochemotherapy Exposure // *Vestnik SurGU. Medicina.* 2019. No. 3. P. 51–56. (In Russian).



**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Ковалева Юлия Сергеевна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Барнаул, Россия.

ORCID: 0000-0002-4401-3722.

**Ведлер Анна Андреевна** – аспирант кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Барнаул, Россия.

ORCID: 0000-0003-4093-9170.

E-mail: vedler013@mail.ru

**Субботин Евгений Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии, Алтайский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Барнаул, Россия.

ORCID: 0000-0001-5850-0233.

**Грибова Галина Викторовна** – кандидат педагогических наук, доцент, заведующая кафедрой физики и информатики, Алтайский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Барнаул, Россия.

ORCID: 0000-0001-7993-5260.

**ABOUT THE AUTHORS**

**Yulia S. Kovaleva** – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Dermatovenerology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University, Barnaul, Russia.

ORCID: 0000-0002-4401-3722.

**Anna A. Vedler** – Postgraduate, Department of Dermatovenerology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University, Barnaul, Russia.

ORCID: 0000-0003-4093-9170.

E-mail: vedler013@mail.ru

**Evgeny A. Subbotin** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Anatomy, Altay State Medical University, Barnaul, Russia.

ORCID: 0000-0001-5850-0233.

**Galina V. Gribova** – Candidate of Sciences (Education), Docent, Head, Department of Physics and Informatics, Altay State Medical University, Barnaul, Russia.

ORCID: 0000-0001-7993-5260.

# ОБЗОР СЛУЧАЕВ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ С ПОРАЖЕНИЕМ СТВОЛА МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОВЫШЕННЫМ ЛАКТАТОМ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

С. В. Долгий<sup>1</sup>, О. В. Сафонова<sup>1</sup>, Р. Р. Сулейманов<sup>1</sup>, И. А. Урванцева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия

<sup>2</sup> Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель** – показать возможности и преимущества магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга в выявлении лейкоэнцефалопатии с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом. **Материал и методы.** В работе представлены несколько клинико-диагностических наблюдений редкой формы аденолейкодистрофии с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом. **Результаты.** Данные магнитно-резонансной томографии сыграли значительную роль в постановке диагноза и определении дальнейшей тактики ведения пациентов ввиду высокой специфичности выявляемого поражения головного и спинного мозга.

**Ключевые слова:** аденолейкодистрофия, наследственное заболевание нервной системы, повышенный уровень лактата, магнитно-резонансная томография.

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

**Автор для переписки:** Долгий Сергей Валентинович, e-mail: dolgiys-mri@mail.ru

58

## ВВЕДЕНИЕ

Лейкоэнцефалопатия с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом, или митохондриальная аспартил-тРНК синтетазная недостаточность (Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation; LBSL; Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency), яв-

ляется редким наследственным заболеванием нервной системы, относится к группе аденолейкодистрофий [1]. В патогенезе заболевания многое остается неясным. Установлено, что у больных отмечается низкий уровень активности фермента аспартил-тРНК-синтазы, нарушаются окислительно-восстановительные

## REVIEW OF LEUKOENCEPHALOPATHY CASES INVOLVING BRAINSTEM, SPINAL CORD AND ELEVATED LACTATE LEVELS AFTER MAGNETIC RESONANCE IMAGING

S. V. Dolgiy<sup>1</sup>, O. V. Safonova<sup>1</sup>, R. R. Suleimanov<sup>1</sup>, I. A. Urvantseva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia

<sup>2</sup> Surgut State University, Surgut, Russia

**The study aims** to show the possibilities and advantages of magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord in detecting leukoencephalopathy with lesions of the brain stem, spinal cord, and increased lactate.

**Material and methods.** The paper presents several clinical and diagnostic observations of a rare form of adrenoleukodystrophy with damage to the brain stem, spinal cord, and increased lactate levels. **Results.** Magnetic resonance imaging data played a significant role in the diagnosis and determination of further management of patients due to the high specificity of detected structural changes in the brain and spinal cord.

**Keywords:** adrenoleukodystrophy, hereditary disease of the nervous system, elevated lactate levels, magnetic resonance imaging.

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

**Corresponding Author:** Sergey V. Dolgiy, e-mail: dolgiys-mri@mail.ru

процессы в клетке, в результате чего происходит накопление лактата – продукта анаэробного окисления глюкозы [1–3].

Клинически заболевание проявляется нарастающими мозжечковыми, пирамидными расстройствами и нарушениями, свидетельствующими о поражении задних столбов спинного мозга [2–3]. Одним из первых симптомов обычно является типичное нарушение походки в результате изменения мышечного тонуса по спастическому типу в ногах. Прогрессирование заболевания медленное, интеллектуальная сфера грубо не изменена, но нарастание двигательных нарушений приводит к значительной инвалидизации пациентов ко второму-четвертому десятилетию жизни [1].

Как отмечено в работе [4], данное заболевание выявлено относительно недавно несколькими группами ученых в Голландии, России и США (Van der Knaap, F. Barkof et al., 2003; С. В. Серков, И. Н. Пронин и соавт., 2003; T. Linnankivi et al., 2004) независимо друг от друга. Название болезни предложено Van der Knaap в 2003 г. [5]. Магнитно-резонансная картина заболевания является отчетливо патогномоничной, с наличием характерных изменений, не описанных ранее ни при одном заболевании белого вещества [4–5], а постановка диагноза без использования методов лучевой диагностики оказывается достаточно сложной.

В генетике заболевания выявляется мутация гена DARS2, кодирующего митохондриальную аспартил-t-RНК синтетазу, этот ген картирован на длинном плече 1-й хромосомы, первом субсегменте сегмента 2-го региона (локус 1q25.1.), тип наследования – аутосомно-рецессивный [6].

**Цель** – показать возможности и преимущества магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга в выявлении лейкоэнцефалопатии с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом окружного кардиологического диспансера «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» (Сургут). Пациенты и их законные представители подписали информированное согласие на проведение исследования и публикацию материалов.

В работе представлены клинико-диагностические наблюдения трех пациентов – 1 женщины и 2 мужчин.

Пациентка Л., 1988 г. р., обратилась на прием к врачу-неврологу окружного кардиологического диспансера «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» (ОКД «ЦД и ССХ») с жалобами на длительное прогрессирующее нарушение походки за счет изменения мышечного тонуса по спастическому типу в ногах, нарастание мышечного тонуса в руках, без существенного нарушения когнитивных функций на момент обращения.

Пациент М., 2003 г. р., обратился в приемное отделение Сургутской городской клинической больницы по направлению из поликлиники с жалобами на постепенное нарушение походки за счет изменения мышечного тонуса по спастическому типу в ногах, без нарушения когнитивных функций на момент обращения.

Пациент Д., 1989 г. р., обратился на прием к врачу-генетику ОКД «ЦД и ССХ» с жалобами на резкое изменение мышечного тонуса по спастическому типу в ногах и руках, при этом передвигался он на инвалидной коляске. На момент обращения у пациента отмечалось небольшое нарушение когнитивных функций.

Всем пациентам было назначено проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга с контрастированием.

Обследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Achieva фирмы Philips напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла с использованием 16-канальной нейроваскулярной катушки Head-Neck и 8-канальной спинальной катушки Spine. При сканировании головного мозга использовались импульсные последовательности T2, Flair, T1, DWI, при сканировании спинного мозга – импульсные последовательности T2, T1, Stir в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Для контрастирования в одном случае внутривенно струйно вводился гадолиний-содержащий препарат «Дотарем» из расчета 0,2 мл на кг веса, и в двух случаях – гадолиний-содержащий препарат «Гадовист» из расчета 0,1 мл на кг веса.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным МРТ патологические изменения у всех пациентов были схожи. В обеих гемисферах головного мозга было выявлено диффузно-очаговое поражение белого вещества по типу сливных зон, гиперинтенсивных на T2, Flair и гипоинтенсивных – на T1 (рис. 1), с избирательным поражением мозолистого тела и кортико-спинальных трактов на уровне таламусов.

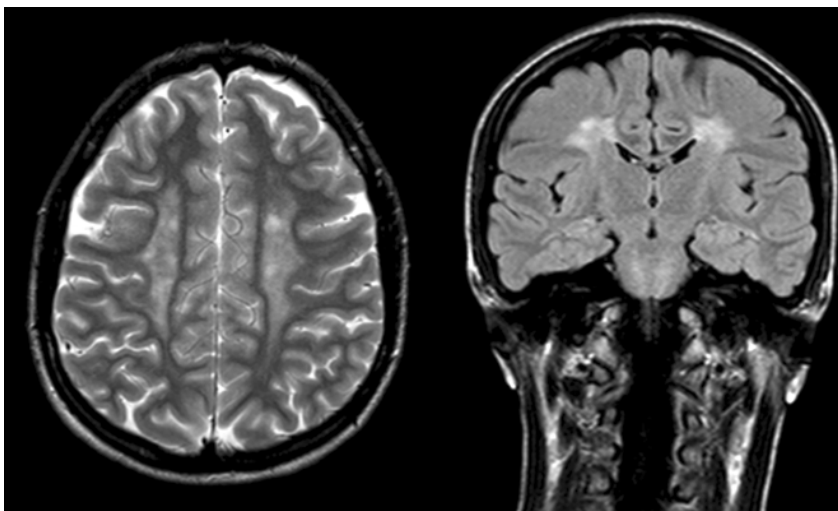


Рис. 1. Диффузно-очаговое поражение белого вещества обеих гемисфер головного мозга

Инфратенториально определялось типичное поражение медиальной петли, среднемозгового пути, а также внутристволовой порции корешка тройнич-

ного нерва на уровне моста мозга и средних ножек мозжечка (рис. 2).

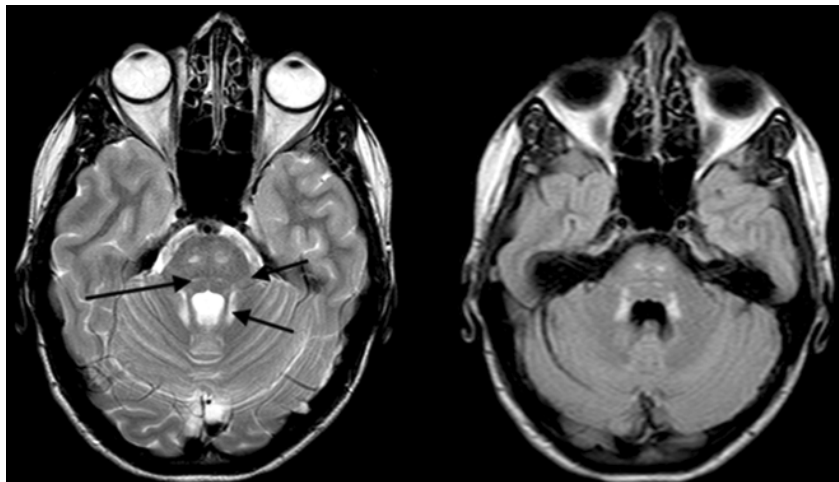


Рис. 2. Избирательное поражение медиальной петли (длинная стрелка), среднемозгового пути и внутристволовой порции корешка тройничного нерва на уровне моста мозга и средних ножек мозжечка (короткие стрелки)

Также отмечалось специфичное избирательное поражение пирамидных и задних спинно-цереbellар-

ных трактов на уровне продолговатого мозга (рис. 3).

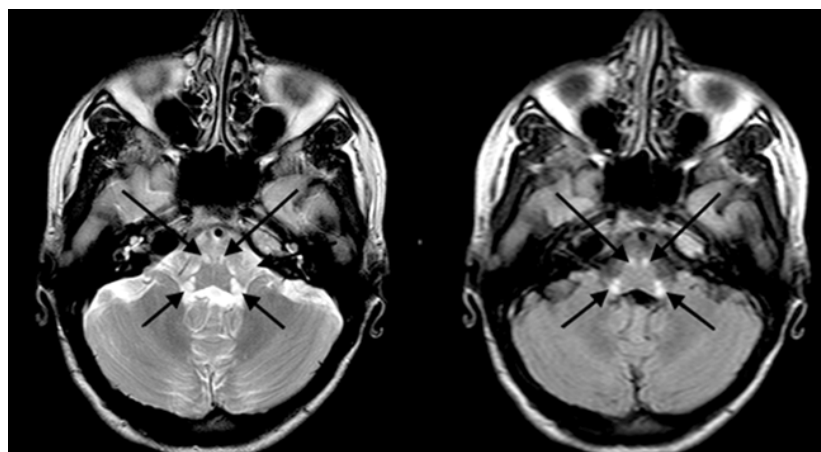


Рис. 3. Поражение пирамидных и задних спинно-цереbellарных трактов на уровне продолговатого мозга (длинные и короткие стрелки)

На фоне диффузно-очаговых изменений в паравентрикулярных отделах гемисфер головного мозга и в области средних ножек мозжечка визуализирова-

лись множественные участки с активным ограничением диффузии со значением b-фактора 1 000 (рис. 4).

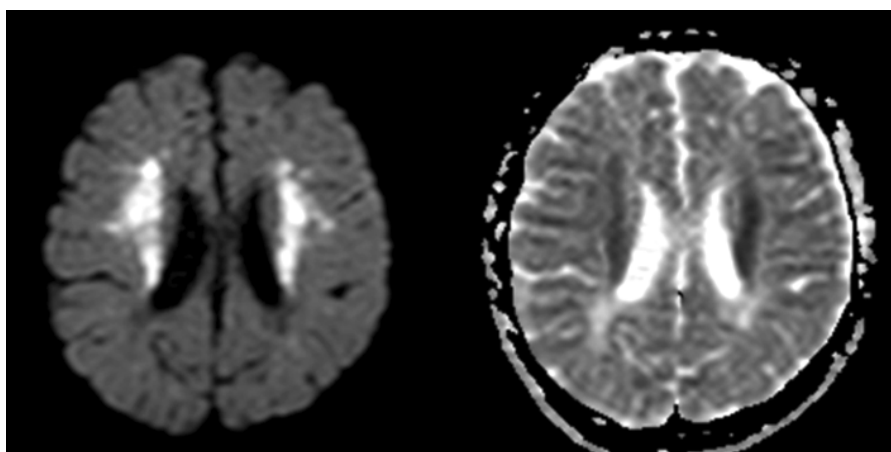


Рис. 4. Участки с активным ограничением диффузии (b 1 000)



При исследовании спинного мозга отмечались диффузные изменения дорсолатеральных отделов с избирательным поражением латеральных кортико-спинальных трактов и боковых столбов (рис. 5).

После введения гадолиний-содержащего контрастного вещества выявленные патологические изменения не накапливали контрастное вещество.

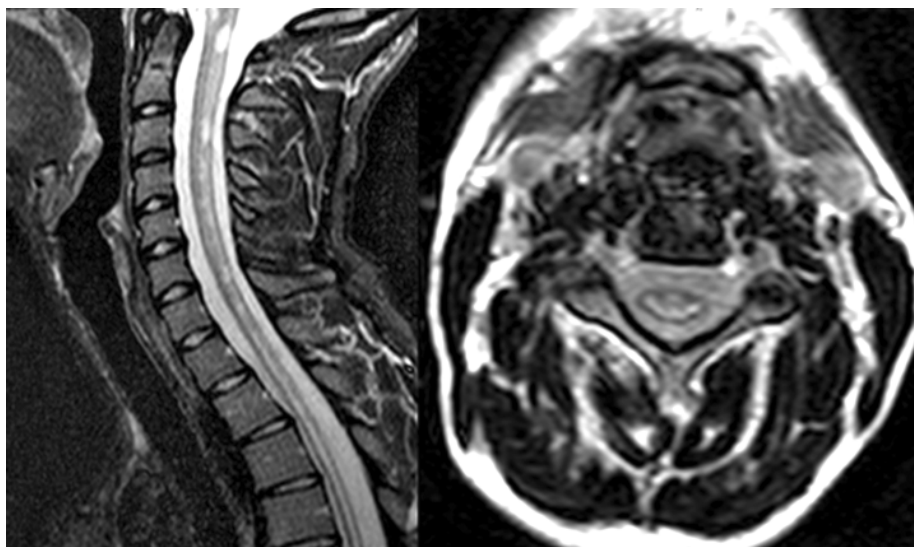


Рис. 5. Избирательное поражение латеральных кортико-спинальных трактов и боковых столбов спинного мозга

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После комплексного клиничко-диагностического обследования всем 3 пациентам был выставлен диагноз «лейкоэнцефалопатия с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом». Данные МРТ сыграли значительную роль в постановке диагноза и определении дальнейшей тактики ведения пациентов, а в двух случаях первичное предположение о возможном наличии данного типа аденолейкодистрофии было высказано именно

врачом-рентгенологом ввиду высокой специфичности выявляемых структурных изменений головного и спинного мозга.

В последующем у всех 3 пациентов данное заболевание было подтверждено путем генетического анализа в виде выявления специфической мутации гена DARS2.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Банин А. В. и др. Клинические проявления и молекулярно-генетическая диагностика лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей // Журн. неврологии и психологии им. С. С. Корсакова. 2009. № 9. С. 16–22.
2. Колесникова Е. П., Кузенкова Л. М., Савостьянов К. В. и др. Клинические случаи лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным содержанием лактата при МР-спектроскопии (митохондриальная аспартил-тРНК-синтетазная недостаточность) // Вопросы соврем. педиатрии. 2015. Т. 14, № 6. С. 724–731.
3. Гузева В. И., Ефет Е. А., Николаева О. М. Лейкоэнцефалопатия с поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при МР-спектроскопии: клинич. наблюдение // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2013. № 1. С. 16–22.
4. Корниенко В. Н., Пронин И. Н. Диагностическая нейрорадиология. Т. 3. М.: ИП Андреева Т. М., 2009. С. 203–205.
5. Steenweg M. E., Pouwels P. J., Wolf N. I., van Wieringen W. N., Barkhof F., van der Knaap M. S. Leucoencephalopathy with Brainstem and Spinal Cord Involvement and High Lactate: Quantitative Magnetic Resonance Imaging // Brain: A Journal Of Neurology. 2011. P. 3333–3341.
6. Никита В. В., Правдина А. Н. Врожденные и приобретенные митохондриальные расстройства центральной нервной системы // Ученые записки СПбГУ им. акад. И. П. Павлова. 2014. Т. XXI, № 4. С. 50–54.

## REFERENCES

1. Mikhailova S. V., Zakharova E. Yu., Banin A. V. et al. Klinicheskie proiavleniia i molekuliarno-geneticheskaia diagnostika leikoentsefalopatii s preimushchestvennym porazheniem stvola mozga, spinnogo mozga i povyshennym laktatom u detei // Zhurn. nevrologii i psikh. im. S. S. Korsakova. 2009. No. 9. P. 16–22. (In Russian).
2. Kolesnikova E. P., Kuzenkova L. M., Savostianov K. V. et al. Klinicheskie sluchai leikoentsefalopatii s preimushchestvennym porazheniem stvola mozga, spinnogo mozga i povyshennym soderzhaniem laktata pri MR-spektroskopii (mitokhondriialnaia aspartil-tRNK-sintetaznaia nedostatochnost). // Voprosy sovremennoi pediatrii. 2015. Vol. 14, No. 6. P. 724–731. (In Russian).
3. Guzeva V. I., Efet E. A., Nikolaeva O. M. Leikoentsefalopatii s porazheniem stvola mozga, spinnogo mozga i povyshennym laktatom pri MR-spektroskopii (klinicheskoe nabludenie) // Neurokhirurgii i nevrologiia detskogo vozrasta. 2013. No. 1. P. 16–22. (In Russian).
4. Kornienko V. N., Pronin I. N. Diagnosticheskaiia neiropadiologiia. Vol. 3. Moscow : Izd-vo "IP Andreeva T. M.", 2009. S. 203–205. (In Russian).
5. Steenweg M. E., Pouwels P. J., Wolf N. I., van Wieringen W. N., Barkhof F., van der Knaap M. S. Leucoencephalopathy with Brainstem and Spinal Cord Involvement and High Lactate: Quantitative Magnetic Resonance Imaging // Brain: A Journal Of Neurology. 2011. P. 3333–3341.
6. Nikita V. V., Pravdina A. N. Vrozhdennye i priobretennye mitokhondriialnye rasstroistva tsentralnoi nervnoi sistemy // Uchenye zapiski SPbGU im. Akademika I. P. Pavlova. 2014. Vol. XXI, No. 4. P. 50–54. (In Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Урванцева Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия; главный врач, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

E-mail: priem@cardioc.ru

**Долгий Сергей Валентинович** – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0003-1987-1028.

E-mail: dolgiys-mri@mail.ru

**Сафонова Ольга Валентиновна** – врач-рентгенолог, заведующая отделением лучевой диагностики, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

E-mail: mauch051182@mail.ru

**Сулейманов Рафаэль Ринатович** – врач-кардиолог, заместитель главного врача по поликлинической работе, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

E-mail: suleymanov@cardioc.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Irina A. Urvantseva** – Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia; Chief Medical Officer, District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia.

E-mail: priem@cardioc.ru

**Sergey V. Dolgiy** – Radiologist, Department of Radiology, District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0003-1987-1028.

E-mail: dolgiys-mri@mail.ru

**Olga V. Safonova** – Radiologist, Head, Department of Radiology, District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia.

E-mail: mauch051182@mail.ru

**Rafael R. Suleimanov** – Cardiologist, Deputy Chief Medical Officer for Outpatient Practices, District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia.

E-mail: suleymanov@cardioc.ru

# ПРОБЛЕМА ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ В ЦИКЛАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

**М. В. Павлова, Н. И. Тапильская**

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

**Цель** – провести поиск научной литературы для определения понятия «тонкий эндометрий», изучения причин появления патологии, основных диагностических методов и возможных лечебных подходов. **Материал и методы.** При проведении литературного поиска проанализированы работы зарубежных и отечественных авторов: рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры и гайдлайны PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и др. Поиск проводился по следующим ключевым словам: тонкий эндометрий, толщина эндометрия, эндометрий, рецептивность, бесплодие. Глубина поиска составила 6 лет. **Результаты.** На данный момент нет четкого определения тонкого эндометрия, разные авторы устанавливают границу от 7 до 10 мм. Факторами риска развития тонкого эндометрия являются воспалительные заболевания органов малого таза и их облучение, травматизация во время выскабливания полости матки, нарушение кровоснабжения, послеродовой эндометрит, спаечный процесс, септический аборт, использование кломифена цитрата, гипогонадотропный гипогонадизм, синдром преждевременного истощения яичников. Основным методом диагностики является трансвагинальное ультразвуковое исследование. В настоящее время ни один из способов коррекции толщины эндометрия не доказал свою эффективность и не рекомендован к использованию. Именно поэтому продолжается активное изучение данной проблемы.

**Ключевые слова:** тонкий эндометрий, толщина эндометрия, эндометрий, рецептивность, бесплодие.

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

**Автор для переписки:** Павлова Мария Витальевна, e-mail: mv.pavlova@list.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются эффективным методом преодоления бесплодия, однако частота наступления беременности, по данным 2018 г. Российской ассоциации репро-

дукции человека (РАРЧ), составляет 32,9 % на цикл [1]. Успех программ ВРТ зависит от многих факторов, одним из которых является рецептивность эндометрия, которую отражает его толщина. По данным European

## THE PROBLEM OF THIN ENDOMETRIUM IN THE IN VITRO FERTILIZATION CYCLES

**M. V. Pavlova, N. I. Tapilskaya**

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

**The study aims** to review scientific literature to determine the concept of thin endometrium, search for the causes of the appearance, the main diagnostic methods, and possible ways to correct the thickness of the endometrium. **Material and methods.** The works of foreign and Russian authors are studied: randomized controlled trials, systematic reviews, and guidelines. The data is collected from PubMed, eLIBRARY.RU, CyberLeninka, and other databases. The keywords in the search are thin endometrium, endometrial thickness, endometrium, receptivity, infertility. The search depth is six years. **Results.** There is no clear definition for the thin endometrium, given that for different authors the thickness varies from 7 to 10 mm. Risk factors for the development of a thin endometrium are inflammatory diseases of the pelvic organs and their irradiation, trauma during curettage of the uterine cavity, impaired blood supply, postpartum endometritis, adhesions, septic abortion, the use of clomiphene citrate, hypogonadotropic hypogonadism, premature ovarian failure. The main diagnostic method is a transvaginal ultrasound. Currently, none of the methods for correcting the thickness of the endometrium has proven its effectiveness and none is recommended for use. Therefore, the problem remains and it is actively studied.

**Keywords:** thin endometrium, endometrial thickness, endometrium, receptivity, infertility.

**Code:** 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

**Corresponding Author:** Maria V. Pavlova, e-mail: mv.pavlova@list.ru

Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), пограничное значение этого показателя составляет 7–8 мм. При толщине эндометрия > 8 мм вероятность зачатия составляет 33,1 % против 15,6 % при толщине < 8 мм [2]. При этом рутинный мониторинг толщины эндометрия во время овариальной стимуляции не рекомендован, предлагается проводить измерение во время ультразвукового исследования (УЗИ) при аспирации ооцитов или в день назначения триггера финального созревания ооцитов для диагностики очень тонкого эндометрия, который может повлиять на исход программы BPT [2]. Наличие тонкого эндометрия ставит женщину в репродуктивный тупик, когда единственной альтернативой становится суррогатное материнство. Именно поэтому ученые уделяют большое внимание изучению данной проблемы и разработке способов увеличения толщины эндометрия для улучшения его рецептивности.

**Цель** – провести поиск научной литературы для определения понятия «тонкий эндометрий», изучения причин появления патологии, основных диагностических методов и возможных лечебных подходов.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При проведении литературного поиска были изучены работы зарубежных и отечественных авторов: рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры и гайдлайны, опубликованные в PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и др. Поиск проводился по следующим ключевым словам: тонкий эндометрий, толщина эндометрия, эндометрий, рецептивность, бесплодие. Глубина поиска составила 6 лет.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Этиология.** Причиной нарушения рецептивности эндометрия могут быть перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза и их лечение, внутриматочные манипуляции (например, гистероскопия), лапароскопическая миомэктомия (с проникновением в полость матки), нарушение кровоснабжения, послеродовой эндометрит, спаечный процесс, септический аборт, использование кломифена цитрата, гипогонадотропный гипогонадизм, синдром преждевременного истощения яичников [3–7]. Наиболее часто уменьшение толщины эндометрия наблюдается у женщин старше 40 лет, что связывают с нарушением васкуляризации органов малого таза. В метаанализе Kasius A. et al. [8] снижение толщины эндометрия наблюдалось у 25 % женщин старше 40 лет против 5 % женщин младше 40. Также тонкий эндометрий ассоциирован с увеличением в нем количества натуральных киллеров и провоспалительных цитокинов [6, 9]. Нарушение структурного и функционального состояния эндометрия может являться причиной бесплодия, приводить к ранним выкидышам в случае наступления беременности, а также к преэклампсии или хронической плацентарной недостаточности, в этиологии которых очень важную роль играет нарушение инвазии трофобласта [2]. Из этого следует, что проблема тонкого эндометрия является актуальной не только для репродуктологов, но и для акушеров.

**Диагностика.** Основным методом оценки толщины эндометрия является трансвагинальное УЗИ при пустом мочевом пузыре. Данное исследование является неинвазивным и безопасным. Исследование проводит-

ся в сагиттальной плоскости матки от базального слоя эндометрия с одной стороны через эндометриальный канал до базального слоя противоположной стороны. Таким образом, нормальный эндометрий имеет трехслойную структуру. Существует погрешность в измерении, равная ~1 мм, которая зависит от возможностей аппарата и исследователя. Такие явления, как спайки, полипы, аденомиоз, хирургические вмешательства на матке и ее возможная ориентация, особенности фенотипа и поведение пациентки во время процедуры могут влиять на результат УЗИ и формировать погрешность уже до 3–4 мм [4]. По разным данным, критической толщиной эндометрия является значение от 6 до 8 мм. Однако описаны клинические случаи, когда беременность наступала при 4 мм, поэтому, вероятно, уровень толщины эндометрия обязательно должен выражать его рецептивность [10].

**Тонкий эндометрий и исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).** В недавнем систематическом обзоре и метаанализе Weiss N. et al. [11] о влиянии толщины эндометрия на эффект овариальной стимуляции с возможной последующей искусственной инсеминацией приняли участие 1 545 женщин. Были проведены 7 исследований: 2 рандомизированных контролируемых и 5 когортных, которые не выявили различий в толщине эндометрия у женщин с достигнутой беременностью и у тех, кто не забеременел. Авторы утверждают, что, возможно, были не учтены случаи, когда цикл стимуляции был отменен ввиду тонкого эндометрия. Также отмечается, что при применении кломифена цитрата и летрозолола наблюдали более тонкий эндометрий, чем при стимуляции гонадотропинами.

Значительное количество исследований посвящено изучению влияния толщины эндометрия на исход проколов ЭКО, однако они отличаются низким качеством данных и гетерогенностью. Большинство исследований являются ретроспективными и анализируют протоколы переноса свежих эмбрионов, тогда как анализ криопротоколов представлен лишь в некоторых работах. Обычно в таких исследованиях описывают более низкую частоту клинических беременностей и живорождения при тонком эндометрии, однако авторы в своих работах используют разные пограничные значения толщины – от 7 до 10 мм [12].

**Лечение.** Применение аспирина у женщин для коррекции тонкого эндометрия (толщиной менее 8 мм) в предыдущем цикле было отражено в рандомизированном контролируемом исследовании [13]. Отмечалась тенденция к увеличению толщины эндометрия и процента наступивших беременностей, однако статистически значимой разницы обнаружено не было.

В процесс имплантации вовлечены многие факторы, в их числе гормональные изменения и клетки иммунной системы, а также цитокины. В этом смысле представляет интерес гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), являющийся гемопоэтическим цитокином, который вырабатывается также репродуктивной системой. В клинической практике Г-КСФ применяется для коррекции нейтропении у пациентов с немиелогенной неоплазией. Впервые влияние данного фактора на исход протоколов ЭКО было отмечено в 2005 г. [14]. После этого проводились исследования, где пациентки с привычным невынашиванием или повторными неудачами ЭКО получали Г-КСФ подкожно или внутриматочно [15]. Также было заме-



чено улучшение показателей наступления беременности у женщин с тонким эндометрием [16]. В когортном исследовании было показано, что у пациенток, получавших Г-КСФ, в среднем толщина эндометрия увеличилась на 3,54 мм и наступила беременность. В настоящее время имеются данные о положительном влиянии Г-КСФ на эндометрий, однако они являются спорными ввиду небольшого количества исследований. Требуется проведение контролируемого рандомизированного исследования с большим количеством участников. Также необходимо унифицировать схему применения препарата, так как исследователи применяют разные дозировки и способы введения [17].

В контексте рассматриваемой проблемы интерес представляют также тромбоциты, которые продуцируют цитокины, факторы роста и обладают регенеративным потенциалом, поэтому обогащенная тромбоцитами плазма (Plasma pyridoxal phosphate – PLP) также была предложена для коррекции рецептивности эндометрия. Использование плазмы позволило увеличить толщину эндометрия с 6,15 до 8,04 мм. Однако в некоторых исследованиях не была доказана связь увеличения толщины эндометрия с исходом эмбриотрансфера [18]. Основная теория эффективности плазмы заключается в регуляции иммунологического взаимодействия между эндометрием и эмбрионом в период окна имплантации. Доказано, что PLP увеличивает вероятность наступления беременности у женщин в криопротоколе. Требуются дальнейшие большие исследования для определения других групп пациенток, для которых эта процедура может быть эффективной [19].

Терапия, основанная на стволовых клетках, действует как катализатор регенерации тканей после повреждения. Этот метод может использоваться у пациенток с синдромом Ашермана или тонкого эндометрия. Считается, что стволовые клетки способны корректировать дефекты эндометрия путем активации ангиогенеза и образования желез, увеличивая таким образом его толщину [20]. В исследовании на лабораторных крысах показано, что применение мезенхимальных стволовых клеток значительно увеличивает толщину эндометрия, экспрессию цитокератина, интегрина и виментина. В то же время наблюдалось снижение экспрессии провоспалительных факторов, например фактора некроза опухоли, и увеличение противовоспалительных цитокинов – фактора роста фибробластов [4].

В качестве метода лечения предлагается также технология скретчинга (scratch, англ. – царапина), которая заключается в ятрогенном повреждении эндометрия микрощипцами во время проведения гистероскопии или в процессе пайпель-биопсии. Впервые эта методика была предложена в 2003 г. [21]. Считается, что намеренное повреждение эндометрия способствует его

активной регенерации и увеличению толщины на момент переноса эмбриона. Исследование, включавшее 26 пациенток с экстремально тонким эндометрием (4 мм и менее), показало, что применение скретчинга на 8-й день стимулированного цикла значительно улучшает процесс имплантации. В группах сравнения ( $n = 20$  и  $n = 13$ ), которым проводили процедуру скретчинга на 8-й и 22-й день предшествующего цикла соответственно, увеличение частоты наступления беременности после ЭКО отмечено не было. Однако статистически значимой разницы в частоте прерывания беременности в первом триместре у пациенток со скретчингом и без него получено не было [22]. В 2019 г. был проведен систематический обзор и мета-анализ по поводу эффективности скретчинга в протоколах ЭКО. Исследователи выяснили, что имеющиеся данные не позволяют утверждать, что рутинное применение травмирования эндометрия оправдано, так как существующие исследования часто имеют небольшие выборки, методологические ошибки, а также в них применяются разные техники скретчинга [22]. Однако в данном обзоре рассматривалось влияние процедуры на исход ЭКО у пациенток с 0, 1, 2 и более попытками, а такой критерий, как толщина эндометрия, не учитывался вовсе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Толщина эндометрия является ключевым фактором, от которого зависит успех программ вспомогательных репродуктивных технологий. На данный момент представлено несколько разных способов коррекции толщины эндометрия для повышения его рецептивности, но ни один из методов не рекомендован к использованию. Наличие тонкого эндометрия у пациенток, имеющих показания к проведению ЭКО, ставит женщин в так называемый «репродуктивный тупик». Именно поэтому требуется проведение более масштабных исследований высокого качества, которые должны соответствовать следующим требованиям и принципам доказательной медицины:

- использование репрезентативных выборок с достаточным числом наблюдений;
- исключение возможного влияния иных факторов, кроме изучаемого метода («чистота» выборок);
- наличие экспериментальной части исследования;
- соответствие принципу «случай – контроль»;
- случайный принцип распределения по группам наблюдения (один из современных методов рандомизации, возможно, – генератор случайных чисел) для достижения полной сопоставимости сравниваемых когорт в исходе по всем возможным параметрам.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Регистр BPT. Отчет PAPЧ за 2018 год. URL: [http://www.rahr.ru/d\\_registr\\_otchet/RegistrART2018.pdf](http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2018.pdf) (дата обращения: 15.09.2020).
2. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E., Broer S., Griesinger G. et al. ESHRE Guideline: Ovarian Stimulation for IVF/ICSI // Human Reproduction Open. 2020. Vol. 2020, Iss. 2. DOI 10.1093/hropen/hoaa009.

## REFERENCES

1. Registr VRT, otchet RARCh za 2018 god. URL: [http://www.rahr.ru/d\\_registr\\_otchet/RegistrART2018.pdf](http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2018.pdf) (accessed: 15.09.2020). (In Russian).
2. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E., Broer S., Griesinger G. et al. ESHRE Guideline: Ovarian Stimulation for IVF/ICSI // Human Reproduction Open. 2020. Vol. 2020, Iss. 2. DOI 10.1093/hropen/hoaa009.

3. Кузнецова И. А., Землина Н. С., Рашидов Т. Н., Коваленко М. А. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения // Эффектив. фармакотерапия. 2015. № 5. С. 42–49.
4. Jing Z., Qiong Z., Yonggang W., Yanping L. Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Improve Regeneration of Thin Endometrium in Rat // Fertil Steril. 2014. No. 101 (2). P. 587–594. DOI 10.1016/j.fertnstert.2013.10.053.
5. Maekawa R., Taketani T., Mihara Y., Sato S. et al. Thin Endometrium Transcriptome Analysis Reveals a Potential Mechanism of Implantation Failure // Reprod Med Biol. 2017. No. 16 (2). P. 206–227.
6. Maleki-Hajiağa A., Razavi M., Rouholamin S., Rezaeinejad M., Maroufizadeh S., Sepidarkish M. Intrauterine Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Women Undergoing Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Reprod Immunol. 2020. Vol. 137. DOI 10.1016/j.jri.2019.103078.
7. Timeva T., Shterev A., Kyurkchiev S. Recurrent Implantation Failure: the Role of the Endometrium // J Reprod Infertil. 2014. No. 15. P. 173–183.
8. Kasius A., Smit J. G., Torrance H. L., Eijkemans M. J. et al. Endometrial Thickness and Pregnancy Rates after IVF: a Systematic Review and Meta-Analysis // Hum Reprod Update. 2014. No. 20 (4). P. 530–541. DOI 10.1093/humupd/dmu011.
9. Серова О. Ф., Седая Л. В., Шутикова Н. В., Соваев Н. И., Елисеев Э. Н. Морфофункциональное состояние тонкого эндометрия и возможности его коррекции // Лечение и профилактика. 2015. № 2. С. 10–14.
10. Mahajan N., Sharma S. The Endometrium in Assisted Reproductive Technology: How Thin is Thin? // J Hum Reprod Sci. 2016. No. 9 (1). P. 3–8. DOI 10.4103/0974-1208.178632.
11. Weiss N. S., van Vliet M. N., Limpens J., Hompes P. G. A. et al. Endometrial Thickness in Women Undergoing IUI with Ovarian Stimulation. How Thick is too Thin? A Systematic Review and Meta-Analysis // Human Reproduction. 2017. Vol. 32, Iss. 5. P. 1009–1018.
12. Liu K. E., Hartman M., Hartman A. Management of Thin Endometrium in Assisted Reproduction: A Clinical Practice Guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society // Reprod Biomed Online. 2019. No. 39 (1). P. 49–62. DOI 10.1016/j.rbmo.2019.02.013.
13. Rocha M. N. C., Florêncio R. S., Alves R. R. F. The Role Played by Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) on Women Submitted to In Vitro Fertilization Associated with Thin Endometrium: Systematic Review // JBRA Assist Reprod. 2020. No. 24 (3). P. 278–282. DOI 10.5935/1518-0557.20200025.
14. Salmassi A., Schmutzler A. G., Schaefer S., Koch K., Hedderich J., Jonat W., Mettler L. Is Granulocyte Colony-Stimulating Factor Level Predictive for Human IVF Outcome? // Hum Reprod. 2005. No. 20. P. 2434–2440. DOI 10.1093/humrep/dei071.
15. Kunicki M., Łukaszuk K., Wocławek-Potocka I., Liss J., Kulwikowska P., Szczyptańska J. Evaluation of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Effects On Treatment-Resistant Thin Endometrium in Women Undergoing In Vitro Fertilization // Biomed Res Int. 2014. DOI 10.1155/2014/913235.
16. Gleicher N., Vidali A., Barad D. H. Successful Treatment of Unresponsive Thin Endometrium // Fertil Steril. 2011. No. 95. P. e13–e17. DOI 10.1093/humrep/des370. 2123
17. Frantz N., Ferreira M., Kulmann M., Frantz G., Bos-Mikich A., Oliveira R. Platelet-Rich Plasma as an Effective Alternative Approach for Improving Endometrial Receptivity – A Clinical Retrospective Study // JBRA Assist Reprod. 2020. DOI 10.5935/1518-0557.20200026.
18. Kim H., Shin J. E., Koo H. S., Kwon H., Choi D. H., Kim J. H. Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment on Refractory Thin Endometrium During the Frozen Embryo Transfer Cycle: A Pilot Study // Front Endocrinol (Lausanne). 2019. DOI 10.3389/fendo.2019.00061.
19. Azizi R., Aghebati-Maleki L., Nouri M., Marofi F., Negargar S., Yousefi M. Stem Cell Therapy in Asherman Syndrome and Thin Endometrium: Stem Cell-based Therapy // Biomed Pharmacother. 2018. No. 102. P. 333–343. DOI 10.1016/j.biopha.2018.03.091.
20. Краснопольская К. В., Назаренко Т. А., Федоров А. А., Ершова И. Ю. Влияние на эффективность ЭКО эндометриального скретчинга, назначаемого пациентам с ультразвуковыми признаками экстремально «тонкого» эндометрия // Мед. алфавит. 2016. № 3. С. 39–43.
21. Barash A., Dekel N., Fieldust S., Segal I., Schechtman E., Granot I. Local Injury To The Endometrium Doubles The Incidence Of Suc-
3. Kuznetsova I. A., Zemlina N. S., Rashidov T. N., Kovalenko M. A. Problema tonkogo endometrii i vozmozhnye puti ee reshenia // Effektivnaia farmakoterapiia. 2015. No. 5. P. 42–49. (In Russian).
4. Jing Z., Qiong Z., Yonggang W., Yanping L. Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Improve Regeneration of Thin Endometrium in Rat // Fertil Steril. 2014. No. 101 (2). P. 587–594. DOI 10.1016/j.fertnstert.2013.10.053.
5. Maekawa R., Taketani T., Mihara Y., Sato S. et al. Thin Endometrium Transcriptome Analysis Reveals a Potential Mechanism of Implantation Failure // Reprod Med Biol. 2017. No. 16 (2). P. 206–227.
6. Maleki-Hajiağa A., Razavi M., Rouholamin S., Rezaeinejad M., Maroufizadeh S., Sepidarkish M. Intrauterine Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Women Undergoing Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Reprod Immunol. 2020. Vol. 137. DOI 10.1016/j.jri.2019.103078.
7. Timeva T., Shterev A., Kyurkchiev S. Recurrent Implantation Failure: the Role of the Endometrium // J Reprod Infertil. 2014. No. 15. P. 173–183.
8. Kasius A., Smit J. G., Torrance H. L., Eijkemans M. J. et al. Endometrial Thickness and Pregnancy Rates after IVF: a Systematic Review and Meta-Analysis // Hum Reprod Update. 2014. No. 20 (4). P. 530–541. DOI 10.1093/humupd/dmu011.
9. Serova O. F., Sedaya L. V., Shutikova N. V., Sovaev N. I., Eliseev E. N. Morfofunktionalnoe sostoianie tonkogo endometrii i vozmozhnosti ego korrektsii // Lechenie i profilaktika. 2015. No. 2 (14). P. 10–14. (In Russian).
10. Mahajan N., Sharma S. The Endometrium in Assisted Reproductive Technology: How Thin is Thin? // J Hum Reprod Sci. 2016. No. 9 (1). P. 3–8. DOI 10.4103/0974-1208.178632.
11. Weiss N. S., van Vliet M. N., Limpens J., Hompes P. G. A. et al. Endometrial Thickness in Women Undergoing IUI with Ovarian Stimulation. How Thick is too Thin? A Systematic Review and Meta-Analysis // Human Reproduction. 2017. Vol. 32, Iss. 5. P. 1009–1018.
12. Liu K. E., Hartman M., Hartman A. Management of Thin Endometrium in Assisted Reproduction: A Clinical Practice Guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society // Reprod Biomed Online. 2019. No. 39 (1). P. 49–62. DOI 10.1016/j.rbmo.2019.02.013.
13. Rocha M. N. C., Florêncio R. S., Alves R. R. F. The Role Played by Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) on Women Submitted to In Vitro Fertilization Associated with Thin Endometrium: Systematic Review // JBRA Assist Reprod. 2020. No. 24 (3). P. 278–282. DOI 10.5935/1518-0557.20200025.
14. Salmassi A., Schmutzler A. G., Schaefer S., Koch K., Hedderich J., Jonat W., Mettler L. Is Granulocyte Colony-Stimulating Factor Level Predictive for Human IVF Outcome? // Hum Reprod. 2005. No. 20. P. 2434–2440. DOI 10.1093/humrep/dei071.
15. Kunicki M., Łukaszuk K., Wocławek-Potocka I., Liss J., Kulwikowska P., Szczyptańska J. Evaluation of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Effects On Treatment-Resistant Thin Endometrium in Women Undergoing In Vitro Fertilization // Biomed Res Int. 2014. DOI 10.1155/2014/913235.
16. Gleicher N., Vidali A., Barad D. H. Successful Treatment of Unresponsive Thin Endometrium // Fertil Steril. 2011. No. 95. P. e13–e17. DOI 10.1093/humrep/des370. 2123.
17. Frantz N., Ferreira M., Kulmann M., Frantz G., Bos-Mikich A., Oliveira R. Platelet-Rich Plasma as an Effective Alternative Approach for Improving Endometrial Receptivity – A Clinical Retrospective Study // JBRA Assist Reprod. 2020. DOI 10.5935/1518-0557.20200026.
18. Kim H., Shin J. E., Koo H. S., Kwon H., Choi D. H., Kim J. H. Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment on Refractory Thin Endometrium During the Frozen Embryo Transfer Cycle: A Pilot Study // Front Endocrinol (Lausanne). 2019. DOI 10.3389/fendo.2019.00061.
19. Azizi R., Aghebati-Maleki L., Nouri M., Marofi F., Negargar S., Yousefi M. Stem Cell Therapy in Asherman Syndrome and Thin Endometrium: Stem Cell-based Therapy // Biomed Pharmacother. 2018. No. 102. P. 333–343. DOI 10.1016/j.biopha.2018.03.091.
20. Krasnopolskaia K. V., Nazarenko T. A., Fedorov A. A., Ershova I. Yu. Vliianie na effektivnost EKO endometrialnogo skretchinga, naznachaeomogo patsientkam s ultrazvukovymi priznakami ekstremalno “tonkogo” endometrii // Meditsinskii alfavit. 2016. No. 3 (27). P. 39–43. (In Russian).
21. Barash A., Dekel N., Fieldust S., Segal I., Schechtman E., Granot I. Local Injury To The Endometrium Doubles The Incidence Of Inf-

- Successful Pregnancies In Patients Undergoing In Vitro Fertilization // Fertil Steril. 2003. No. 79 (6). P. 1317–1322. DOI 10.1016/s0015-0282(03)00345-5.
22. Van Hoogenhuijze N. E., Kasius J. C., Broekmans F. J. M., Bosteels J., Torrance H. L. Endometrial Scratching Prior to IVF; Does it Help and for Whom? A Systematic Review and Meta-Analysis // Hum Reprod Open. 2019. No. 1. DOI 10.1093/hropen/hoy025.
- Successful Pregnancies In Patients Undergoing In Vitro Fertilization // Fertil Steril. 2003. No. 79 (6). P. 1317–1322. DOI 10.1016/s0015-0282(03)00345-5.
22. Van Hoogenhuijze N. E., Kasius J. C., Broekmans F. J. M., Bosteels J., Torrance H. L. Endometrial Scratching Prior to IVF; Does it Help and for Whom? A Systematic Review and Meta-Analysis // Hum Reprod Open. 2019. No. 1. DOI 10.1093/hropen/hoy025.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Павлова Мария Витальевна** – врач-ординатор акушер-гинеколог, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: mv.pavlova@list.ru

**Тапильская Наталья Игоревна** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: tapnatalia@yandex.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Maria V. Pavlova** – Medical Resident, Obstetrician-gynaecologist, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D. O. Ott, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: mv.pavlova@list.ru

**Natalia I. Tapilskaya** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Leading Researcher, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D. O. Ott, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: tapnatalia@yandex.ru

# ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Н. А. Шмакова<sup>1,2,3</sup>, И. Н. Кононова<sup>4</sup>, Г. Н. Чистякова<sup>1</sup>, И. И. Ремизова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества  
Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> 5-й военный клинический госпиталь войск национальной гвардии РФ, Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> ООО «АнгиоЛайн плюс», Екатеринбург, Россия

<sup>4</sup> ООО «Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования», Екатеринбург, Россия

**Цель** – изучить особенности локального иммунного микроокружения у пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с вирусом папилломы человека. **Материал и методы.** В исследование включены 55 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией, распределенных на две группы: группа 1 – 28 пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией высокой степени онкогенного риска; группа 2 – 27 пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией низкой степени онкогенного риска. Третью группу сравнения составили 30 женщин, прооперированных по поводу гинекологической патологии, не связанной с отклонениями со стороны шейки матки и онкологическими процессами органов репродуктивной системы. Выполнено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала шейки матки с оценкой доли клеток, экспрессирующих рецепторы CD56, CD3, CD20, CD138, и колониестимулирующего фактора макрофагов. **Результаты.** У всех женщин в группах 1 и 2 отмечено повышение экспрессии рецепторов Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. При этом развитие ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени онкогенного риска сопровождается увеличением количества плазматических клеток (CD138) в строме и снижением инфильтрации клеток эпителия колониестимулирующим фактором макрофагов. У пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией низкой степени онкогенного риска, ассоциированной с ВПЧ, наблюдается преобладание инфильтрации тканей цервикального эпителия колониестимулирующим фактором макрофагов (в клетках эпителия) и наименьшее количество клеток, экспрессирующих рецепторы CD56. Полученные данные свидетельствуют о различных изменениях локального иммунного микроокружения в тканях в зависимости от степени развития неоплазии и могут быть маркерами прогноза развития заболевания.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ВПЧ, рак шейки матки, иммуногистохимия, иммуномаркеры.

**Шифр специальности:** 14.01.01 Акушерство и гинекология;  
14.03.03 Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Шмакова Надежда Александровна, e-mail: nadyuschka.ru@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы обусловлена значительным ростом цервикальных интраэпителиальных неоплазий, или плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (squamous intraepithelial lesions – SIL), с отсутствием тенденции к снижению частоты данной патологии, высоким риском ее онкотрансформации и частым рецидивированием неопластического процесса [1].

В научной литературе убедительно продемонстрированы изменения иммунного гомеостаза при возникновении цервикального диспластического процесса на фоне вируса папилломы человека (ВПЧ) [2–3]. Однако недостаточно изучен иммунный ответ, развивающийся на локальном уровне в пораженной вирусом клетке, поэтому исследование особенностей иммунологического микроокружения неоплазии акту-

ально для разработки прогноза и комплексной терапии при данном патологическом процессе.

Данные онкорегистра в России по состоянию на 2018 г. демонстрируют высокую распространенность рака шейки матки (РШМ): 124 случая на 100 тыс. женщин [4]. На долю активно выявленного РШМ в рамках ежегодной диспансеризации приходится 41,8 % случаев, однако диагностика данного процесса на поздних стадиях довольно неоптимистична – 32,6 %. При этом смертность составляет 8,13 на 100 тыс. женщин в год, с регистрацией максимальных показателей в возрастной категории 15–39 лет [5].

Неоплазии низкой степени онкогенного риска (low grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) сопровождаются регрессом до 57 %, прогрессирование процесса зарегистрировано в 11 %, персистенция –



в 32 %, и лишь в 1 % случаев отмечена онкотрансформация. При неоплазиях высокой степени онкогенного риска (high-grade squamous intraepithelial lesions – HSIL) показатели менее позитивны, и регресс отмечен лишь в 32 %, в то время как малигнизация происходит в 12 % случаев [6]. Также имеются данные, согласно которым около 0,4 % случаев HSIL прогрессируют до развития РШМ в достаточно короткие сроки, а именно в течение года [7], и ухудшают репродуктивное здоровье женщины и ее генеративную функцию [8].

ВПЧ высокоонкогенного типа является одной из основных этиологических причин, приводящих к развитию предрака и РШМ, а также это самая распространенная инфекция в мире, передаваемая половым путем [9]. При этом наиболее высокая инфицированность ВПЧ наблюдается в возрастной группе до 30 лет [10–11].

Однако на сегодняшний день SIL рассматривается этиопатогенетически как мультифакторный процесс, включающий инфекционные, иммунологические, цитогенетические факторы, способствующие изменению клеточной структуры цервикального эпителия [12].

Изучению состояния иммунной системы при цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, в последнее время уделяется большое внимание. Обобщенный анализ исследований в данном направлении позволяет сделать вывод, что риск развития SIL и их прогрессирования

до РШМ определяется именно ответной реакцией организма на внедрение вируса [13]. Следует отметить, что иммунная система индивидуума генетически детерминирована, что отражается на особенностях локальной защиты репродуктивного тракта [14]. В частности, характер иммунного ответа определяется тем, по какому именно пути будет происходить данный ответ: Th1 (Т-хелперы первого типа, образующиеся в присутствии провоспалительных цитокинов) или Th2 (Т-хелперы второго типа, образующиеся в присутствии противовоспалительных цитокинов). Именно их дисбаланс провоцирует развитие хронических цервицитов, которые лежат в основе возникновения и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, что может привести к более тяжелому и осложненному течению вирус-индуцированного процесса [15]. При этом недостаточно изучен механизм активации локального иммунного ответа, что актуализировало поиск иммунных маркеров в клетках эпителия и стромы, пораженных неопластическим процессом. Присутствие клеток иммунной системы в неоплазированном эпителии обеспечивает противоопухолевый неспецифический и антигенспецифический адаптивный иммунный ответ, который направлен на ее уничтожение. В неоплазированном микроокружении можно обнаружить все типы клеток врожденного и специфического иммунитета, включая макро-

## PECULIARITIES OF LOCAL IMMUNE MICROENVIRONMENT IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS

N. A. Shmakova<sup>1,2,3</sup>, I. N. Kononova<sup>4</sup>, G. N. Chistyakova<sup>1</sup>, I. I. Remizova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> 5th Military Clinical Hospital of the Forces of the National Guard Forces Command of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> "AngioLine Plus" LLC, Yekaterinburg, Russia

<sup>4</sup> "Interregional Center of Additional Professional Education" LLC, Yekaterinburg, Russia

**The study aims** to examine the features of the local immune microenvironment in patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus. **Material and methods.** The study included 55 women of reproductive age (18–45 years old) with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia, divided into two groups: 28 patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia of oncogenic high-risk in group 1; 27 patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia of oncogenic low-risk in group 2. The comparison group consisted of 30 women operated on for gynecologic pathology not associated with abnormalities of the cervix and oncological processes of the reproductive system. An immunohistochemistry staining of the cervical biopsy material was performed with an assessment of the proportion of cells expressing receptors CD56, CD3, CD20, CD138, and macrophage colony-stimulating factor. **Results.** All women in groups 1 and 2 showed an increase in the expression of T-lymphocyte and B-lymphocyte receptors. In this case, the development of HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia of oncogenic high-risk is accompanied by an increase in the number of plasma cells (CD138) in the stroma and a decrease in the infiltration of epithelial cells by the macrophage colony-stimulating factor. In patients with oncogenic low-risk, there is a predominant infiltration of tissues of the cervical epithelium by macrophage colony-stimulating factor (in epithelial cells) and the smallest number of cells expressing CD56 receptors. The data obtained indicate various changes in the local immune microenvironment in tissues, depending on the degree of development of neoplasia and may be markers for the prognosis of the disease development.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus (HPV), cervical cancer, immunohistochemistry, immunomarkers.

**Code:** 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology;  
14.03.03 Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Nadezhda A. Shmakova, e-mail: nadyuschka.ru@yandex.ru

фаги, дендритные клетки (ДК), естественные киллеры (NK-клетки), В-лимфоциты, а также различные субпопуляции эффекторных Т-лимфоцитов, включая Т-хелперы (CD3+, CD4+), регуляторные Т-лимфоциты (Treg) и цитотоксические Т-лимфоциты [16]. Наиболее значимыми из них являются CD56, CD3, CD20, CD138 и колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), поскольку их изучение в цервикобиоптатах неопластически измененного эпителия дает наиболее полную картину изменений локального иммунного гомеостаза, что и актуализировало данное исследование.

**Цель** – изучить особенности локального иммунного микроокружения у пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с вирусом папилломы человека.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 55 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией, разделенных по результатам гистологического исследования на 2 группы: группа 1 – 28 пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией высокой степени онкогенного риска; группа 2 – 27 пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией низкой степени онкогенного риска. Группу сравнения составили 30 женщин, прооперированных по поводу гинекологической патологии, не связанной с отклонениями со стороны шейки матки и онкологическими процессами органов репродуктивной системы. После получения разрешения этического комитета Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества Минздрава РФ на проведение исследования и информированного согласия пациенток на участие в исследовании, публикацию его результатов в открытой печати и забор материала выполнено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала шейки матки по стандартной методике с окраской растворами антител фирмы Bond RTU Primary США для оценки доли клеток, экспрессирующих рецепторы CD56, CD3, CD20, CD138, и M-CSF. Проявление реакции осуществлялось системой визуализации Dako Cytoimation. Оценка полученных результатов проводилась на полученных парафиновых срезах по степени флюоресценции и количеству образованных комплексов «антиген – антитело» в процентном эквиваленте в клетках стромы и покрывающем ее многослойном плоском эпителии. Подсчет количества позитивных клеток выполнялся при увеличении  $\times 400$ , не менее чем в 10 полях зрения. Для M-CSF окончательный показатель иммунореактивности рассчитывался путем умножения показателя интенсивности окрашивания на показатель положительного процента клеток в диапазоне от 0 до 12.

Полученные в результате исследования данные были обработаны с использованием таблицы Microsoft Excel 2010 и стандартных пакетов программ (SPSS 23.0, Statistica 10). Количественные показатели, не соответствующие закону нормального распределения, оценивались с помощью непараметрического критерия медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей (LQ–UQ). Анализ статистической значимости различий количественных признаков, не соответствующих закону нормального распределения, выполнен с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. Статистически значимы-

ми считались различия при  $p \leq 0,05$ . Для оценки взаимосвязи между показателями определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Учитывали корреляционные связи признаков, которые соответствовали средней ( $0,7 \geq r \geq 0,5$ ) и высокой ( $r \geq 0,7$ ) степени при уровне статистической значимости  $p \leq 0,05$ – $0,00$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка ряда показателей локального иммунного микроокружения посредством иммуногистохимической реакции биоптатов шейки матки у пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией продемонстрировала статистически значимые изменения по сравнению с аналогичными показателями женщин группы сравнения (табл.).

Проведенный анализ экспрессии рецепторов CD56 выявил, что наименьшее количество клеток, экспрессирующих рецептор CD56, наблюдалось при LSIL, по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения ( $\chi^2 = 61,9$  при  $p = 0,00$ ), что свидетельствует о функциональной активности естественных киллеров (NK-клеток) и их участии в уничтожении клеток, пораженных патологическим агентом, без предварительной иммунизации и характеризует активацию макрофагального звена и адекватный иммунный ответ. При цервикальном неопластическом процессе высокой степени онкогенного риска статистически значимые различия с группой сравнения выявлены не были, что может свидетельствовать о развитии иммунодефицитного состояния при HSIL и являться маркером развития процесса неоплазии. Данный показатель, полученный из цервикобиоптатов с помощью иммуногистохимического анализа, в работах отечественных и зарубежных исследователей не изучался, но имелись исследования, демонстрирующие его экспрессию при других заболеваниях урогенитального тракта, в частности при эндометриальной дисфункции на фоне хронического эндометрита [17].

С целью оценки эффективности работы В-клеточного звена иммунитета оценивался уровень экспрессии рецепторов CD20 и CD138 (плазматических клеток). Анализ результатов продемонстрировал наибольшее количество клеток, экспрессирующих маркер CD20, у всех женщин с SIL вне зависимости от степени онкогенного риска, что являлось значимым относительно пациенток из группы сравнения с NILM ( $\chi^2 = 58,7$  при  $p = 0,00$  – для HSIL,  $\chi^2 = 65,8$  при  $p = 0,00$  – для LSIL). Данный показатель свидетельствовал о значительной активации В-клеточного звена иммунитета при развитии неоплазии, в большей степени – при LSIL, что может характеризоваться как адекватный иммунный ответ. Уровень экспрессии рецепторов CD138 в клетках эпителия не имел значимых различий у пациенток из групп 1 и 2 ( $p > 0,05$ ). Однако данный показатель в клетках стромы имел статистически значимые различия у пациенток группы 1 и группы сравнения ( $\chi^2 = 89,2$  при  $p = 0,017$ ), в отличие от аналогичного показателя у пациенток группы 2, где значимых различий с группой сравнения ( $p > 0,05$ ) не выявлено. Полученные данные относительно повышенной активности CD20 в клетках стромы характеризуют активацию локального В-клеточного иммунного ответа. При этом, по данным ряда исследований, в цельной крови имелось значительное снижение этого показателя [18]. Следует отметить, что оценка уровня экспрессии рецепторов CD138 в плазматических клетках проводилась европейскими исследова-

**Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов  
в цервикальном эпителии у обследованных пациенток**

Показатель		Группа 1, пациентки с HSIL (n = 28)	Группа 2, пациентки с LSIL (n = 27)	Группа сравнения, NILM* (n = 30)	Уровень статистической значимости (p)
		Me (LQ–UQ)			
CD56, %		1 (0,45–3)	1 (0,5–1,6)	1,75 (0,5–4)	$p_{1,2} = 0,075$ $p_{1,3} = 0,85$ $p_{2,3} = 0,004$
CD20, %		1,75 (0,8–3,25)	0,5 (0,2–2)	0,1 (0–0,2)	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{1,3} = 0,001$ $p_{2,3} = 0,002$
CD3, %		40 (25–80)	55 (45–62)	16 (10–21)	$p_{1,2} = 0,004$ $p_{1,3} = 0,001$ $p_{2,3} = 0,001$
CD138, %	в клетках эпителия	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)	$p_{1,2} = 0,999$ $p_{1,3} = 0,999$ $p_{2,3} = 0,999$
	в клетках стромы	11 (4,5–18)	5 (2,25–10)	5 (1–7,5)	$p_{1,2} = 0,003$ $p_{1,3} = 0,003$ $p_{2,3} = 0,861$
M-CSF, баллы	в клетках эпителия	8 (3,25–8)	8 (8–8)	8,5 (6–9)	$p_{1,2} = 0,781$ $p_{1,3} = 0,892$ $p_{2,3} = 0,891$
	в клетках стромы	6 (4–8)	9 (8–9)	9 (6–9)	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{1,3} = 0,001$ $p_{2,3} = 0,764$

Примечание: \* – NILM (no intraepithelial lesion or malignancy – отсутствие интраэпителиального поражения или злокачественности);  $p_{1,2}$  – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами,  $p_{1,3}$  – статистическая значимость различий между 1-й и 3-й группами,  $p_{2,3}$  – статистическая значимость различий между 2-й и 3-й группами.

дователями после вакцинации против вируса папилломы человека, где найдено повышение их уровня [19]. Поскольку В-клетки памяти, являясь циркулирующими подгруппами лимфоцитов, дают начало плазматическим клеткам, данный показатель может быть маркером эффективности продолжительных антительных реакций на местном уровне.

Оценка Т-клеточного звена иммунитета проводилась по количеству клеток, экспрессирующих CD3 в качестве основного маркера Т-лимфоцитов. Полученные результаты продемонстрировали превышение уровня данного показателя в цервикальном эпителии у пациенток с SIL, вне зависимости от степени онкогенного риска, практически в 3 раза по сравнению с аналогичным показателем у пациенток группы сравнения ( $\chi^2 = 92,4$  при  $p = 0,00$  – для HSIL,  $\chi^2 = 118,9$  при  $p = 0,00$  – для LSIL), что свидетельствует об ослаблении всех звеньев клеточного иммунитета при SIL и совпадает с результатами исследования ряда авторов [20–21].

Учитывая, что именно через антигенпрезентирующие клетки происходит оптимизация работы клеточного звена адаптивного иммунитета, был проведен анализ M-CSF. Оценка инфильтрации тканей цервикального эпителия M-CSF продемонстрировала наименьшую их активность у пациенток с HSIL и мак-

симальную – у пациенток с LSIL, что являлось статистически значимым как относительно группы сравнения ( $\chi^2 = 93,9$  при  $p = 0,001$  – для HSIL,  $\chi^2 = 43,9$  при  $p = 0,007$  – для LSIL), так и между группами 1 и 2 ( $p = 0,004$ ). В клетках стромы отмечалось статистически значимое снижение данного маркера только у когорты больных с HSIL в сравнении со здоровыми женщинами из группы сравнения ( $\chi^2 = 89,1$  при  $p = 0,001$ ) и пациентками с низкой степенью онкогенного риска из группы 2 ( $p = 0,00$ ). Выявленные изменения данного показателя в сторону снижения активности при HSIL в клетках эпителия и стромы характеризует снижение работы клеточного звена адаптивного иммунитета, что может свидетельствовать об иммунодефицитном состоянии и являться маркером неблагоприятного исхода. В то же время M-CSF может действовать как аутокринный фактор роста раковых клеток, поэтому его повышение в данном случае также может быть расценено как неблагоприятный фактор. Повышение активации M-CSF при LSIL может свидетельствовать об активации макрофагально-фагоцитарного звена адаптивного иммунитета. Следует отметить, что в научной литературе нет публикаций об исследованиях данного показателя. Выявленные особенности локального иммунного микроокружения свидетельствуют о значительных из-



менениях как клеточного, так и гуморального иммунного ответа в клетках измененного эпителия шейки матки при активации вируса папилломы человека

При изучении параллелей между степенью поражения и изучаемыми показателями выявлен ряд корреляционных связей. Так, у пациенток с HSIL из группы 1 найдены средние отрицательные корреляционные связи с экспрессией рецепторов CD3 и CD20 ( $r = -0,55$  при  $p = 0,00$  – для CD20 и  $r = -0,50$  при  $p = 0,00$  – для CD20). Аналогичная тенденция наблюдается и у женщин с LSIL из группы 2 ( $r = -0,50$  при  $p = 0,00$  – для CD20 и  $r = -0,68$  при  $p = 0,00$  – для CD20). Выявленные параллели свидетельствуют о значительном влиянии иммунного микроокружения на развитие папилломавирусиндуцированной цервикальной неоплазии, а сценарий ее развития зависит от того, по какому пути пойдут данные изменения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии, вне зависимости от степени онкогенного риска, отмечается повышение экспрессии рецепторов Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, что свидетельствует об активации иммунного ответа при внедрении вируса папилломы человека.

Отличительной особенностью локального иммунного микроокружения при HSIL является повышение

экспрессии рецепторов плазматических клеток (CD138) в строме, что свидетельствует об активации гуморального иммунитета на местном уровне и оптимистичном прогнозе развития заболевания. Однако снижение уровня М-СФ в клетках эпителия и стромы может быть расценено как подавление вирусом макрофагально-фагоцитарного звена и может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

Локальное иммунное микроокружение при ВПЧ-ассоциированной LSIL характеризуется недостаточной экспрессией рецепторов CD56 (натуральные киллеры), что может свидетельствовать о подавлении иммунной реакции вирусами папилломы человека или другими сопутствующими генетическими или эпигенетическими факторами.

Выявленные корреляционные связи между степенью развития неоплазии и локальными иммунными дисфункциями свидетельствуют о значительном влиянии иммунного микроокружения на развитие папилломавирусиндуцированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а сценарий ее развития зависит от того, по какому пути пойдут данные изменения, что требует дальнейшего изучения, разработки прогноза и персонализации иммунофармакотерапии.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/> (дата обращения: 10.07.2020).
2. Абрамовских О. С., Телешева Л. Ф., Долгушина В. Ф. Иммунологические критерии прогноза течения цервикальной патологии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 3. С. 8–13.
3. Кононова И. Н., Ворошилина Е. С. Особенности местного иммунитета при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Рос. иммунолог. журнал. 2014. Т. 8, № 3. С. 809–811.
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году: заболеваемость и смертность. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. 250 с.
5. Абакарова П. А., Прилепская В. Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии // Гинекология. 2017. Т. 19, № 5. С. 4–9.
6. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: рук. для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 190 с.
7. Motamedi M., Böhmer G., Neumann H. H., Wasielewski R. CIN III Lesions and Regression: Retrospective Analysis of 635 Cases // BMC Infectious Diseases. 2015. Vol. 21, No. 15. P. 541.
8. Depuydt C., Fatfouta I., Mialon O., Schumacher C. et al. Two Distinct HPV Mechanisms Cause Spontaneous Miscarriage // Abstract EUROGIN 4–7. 2019. P. 28–29.
9. Petry K. U. HPV and Cervical Cancer // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory. 2014. No. 244 P. 59–62.
10. Gravitt P. E., Winer R. L. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency // Viruses. 2017. Vol. 9, No. 267. P. 2–10.
11. Кононова И. Н., Башмакова Н. В., Берзин С. А., Борисевич Г. А., Шмакова Н. А. Эпидемиология папилломавирусной инфекции и сопряженных с ней онкозаболеваний репродуктивных органов в Свердловской области // Акушерство и гинекология. 2020. № 51. С. 74–80.
12. Bird Y., Obidiya O., Mahmood R. et al. Human Papillomavirus Vaccination Uptake in Canada: A Systematic Review and Meta-analysis // International J Preventive Medicine. 2017. Vol. 14, No. 8. P. 71.

### REFERENCES

1. Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Virus papillomy cheloveka (VPCh) i rak sheiki matki. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/> (accessed: 10.07.2020). (In Russian).
2. Abramovskikh O. S., Telesheva L. F., Dolgushina V. F. Immunological Criteria for Predicting the Course of Cervical Pathology Associated with Human Papillomavirus Infection // Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2015. No. 3. P. 8–13. (In Russian).
3. Kononova I. N., Voroshilina E. S. Features of Local Immunity in Cervical Intraepithelial Neoplasias Associated with Human Papillomavirus Infection // Russian Journal of Immunology. 2014. Vol. 8 (17). No. 3. P. 809–811. (In Russian).
4. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost i smertnost). Moscow: MNI OI im. P. A. Gercena filial FGBU "NMI RC" Minzdrava Rossii. 2019. 250 p. (In Russian).
5. Abakarova P. A., Prilepskaya V. N. HPV-associated cervical disease. The possibilities of complex therapy // Ginekologiya. 2017. Vol. 19, No. 5. P. 4–9. (In Russian).
6. Sukhikh G. T., Prilepskaya V. N. Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlja vrachej. 3d ed. Moscow: MEDpress-inform. 2012. 190 p. (In Russian).
7. Motamedi M., Böhmer G., Neumann H. H., Wasielewski R. CIN III Lesions and Regression: Retrospective Analysis of 635 Cases // BMC Infectious Diseases. 2015. Vol. 21, No. 15. P. 541.
8. Depuydt C., Fatfouta I., Mialon O., Schumacher C. et al. Two Distinct HPV Mechanisms Cause Spontaneous Miscarriage // Abstract EUROGIN 4–7. 2019. P. 28–29.
9. Petry K. U. HPV and Cervical Cancer // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory. 2014. No. 244 P. 59–62.
10. Gravitt P. E., Winer R. L. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency // Viruses. 2017. Vol. 9, No. 267. P. 2–10.
11. Kononova I. N., Bashmakova N. V., Berzin S. A., Borisevich G. A., Shmakova N. A. Epidemiology of Human Papillomavirus Infection and Associated Cancers of the Reproductive Organs in the Sverdlovsk Region // Obstetrics and gynecology. 2020. No. 51. P. 74–80. (In Russian).
12. Bird Y., Obidiya O., Mahmood R. et al. Human Papillomavirus Vaccination Uptake in Canada: A Systematic Review and Meta-analysis // International J Preventive Medicine. 2017. Vol. 14, No. 8. P. 71.



13. Vargas-Hernández V. M., Vargas-Aguilar V. M., Tovar-Rodríguez J. M. Primary Cervical Cancer Screening // *Cir Cir.* 2015. Vol. 83, No. 5. P. 448–453.
14. Доброхотова Ю. Э., Венедиктова М. Г., Гришин И. И., Саранцев А. Н., Морозова К. В., Луценко Н. Н. Эффективность комплексного подхода к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования вирусом папилломы человека // *Фарматека.* 2015. № 3. С. 44–47.
15. Черешнев В. А., Шмагель К. В. Иммунология ; 4-е изд., перераб. и доп. М. : Центр стратегического партнерства, 2014. 520 с.
16. Handisurya A., Lázár S., Papay P. et al. Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition // *Published in Actadermatovenereologica.* 2016. Vol. 96, No. 4. P. 494–498.
17. Доброхотова Ю. Э., Венедиктова М. Г., Гришин И. И., Саранцев А. Н., Зыков А. Е., Хасан А. Ш., Панова Н. П., Савина Ю. А., Морозова К. В., Суворова В. А. Комплексный подход к лечению вирусиндуцированного истинного предрака шейки матки // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. № 22. С. 10–15.
18. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global Burden of Cancers Attributable to Infections in 2012: A Synthetic Analysis // *Lancet Glob Health.* 2016. No. 4 (9). P. e609–e616.
19. Niccolai L. M., Meek J. I., Brackney M., Hadler J. L., Sosa L. E., Weinberger D. M. Declines in Human Papillomavirus (HPV)-associated High-Grade Cervical Lesions after Introduction of HPV Vaccines in Connecticut, United States, 2008–2015 // *Clin Infect Dis.* 2017. No. 65. P. 884–889.
20. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Алешикова О. И., Пономарева Ю. В., Кузнецов И. Н., Вашакмадзе С. Л. Результаты консервативной терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I-II степени (CIN I-II) // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 12. С. 103–109.
21. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F. X., de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. URL: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (дата обращения: 10.07.2020).
13. Vargas-Hernández V. M., Vargas-Aguilar V. M., Tovar-Rodríguez J. M. Primary Cervical Cancer Screening // *Cir Cir.* 2015. Vol. 83, No. 5. P. 448–453.
14. Dobrokhotova Yu. E., Venediktova M. G., Grishin I. I., Sarancev A. N., Morozova K. V., Lucenko N. N. The Effectiveness of an Integrated Approach to the Treatment of Moderate to Severe Cervical Dysplasia against Infection with Human Papilloma Virus // *Farmateka.* 2015. No. 3. P. 44–47. (In Russian).
15. Chereshev V. A., Shmagel K. V. *Immunologiya*: 4th ed., rev. Moscow: NP "Centr strategicheskogo partnerstva". 2014. 520 p. (In Russian).
16. Handisurya A., Lázár S., Papay P. et al. Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition // *Published in Actadermatovenereologica.* 2016. Vol. 96, No. 4. P. 494–498.
17. Dobrokhotova Yu. E., Venediktova M. G., Grishin I. I., Sarancev A. N., Zikov A. E., Hasan A. Sh., Panova N. P., Savina Yu. A., Morozova K. V., Suvorova V. A. An Integrated Approach to the Treatment of Virus-Induced True Cervical Precancer // *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2016. No. 22. P. 10–15. (In Russian).
18. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global Burden of Cancers Attributable to Infections in 2012: A Synthetic Analysis // *Lancet Glob Health.* 2016. No. 4 (9). P. e609–e616.
19. Niccolai L. M., Meek J. I., Brackney M., Hadler J. L., Sosa L. E., Weinberger D. M. Declines in Human Papillomavirus (HPV)-associated High-Grade Cervical Lesions after Introduction of HPV Vaccines in Connecticut, United States, 2008–2015 // *Clin Infect Dis.* 2017. No. 65. P. 884–889.
20. Ashrafyan L. A., Kiselyov V. I., Aleshikova O. I., Ponomareva Yu. V., Kuznetsov I. N., Vashakmadze S. L. Results of Conservative Therapy in Patients with Grade III Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN I-II). // *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015. No. 12. P. 103–109. (In Russian).
21. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F. X., de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. URL: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (accessed: 10.07.2020).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шмакова Надежда Александровна** – аспирант, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия; врач – акушер-гинеколог первой категории, врач ультразвуковой диагностики, 5-й военный клинический госпиталь войск национальной гвардии РФ, Екатеринбург, Россия; ООО «АнгиоЛайн плюс», Екатеринбург, Россия.  
E-mail: [nadyuschka.ru@yandex.ru](mailto:nadyuschka.ru@yandex.ru)

**Кононова Ирина Николаевна** – доктор медицинских наук, ООО «Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования», Екатеринбург, Россия.

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

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

#### ABOUT THE AUTHORS

**Nadezhda A. Shmakova** – Postgraduate, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia; First Category Obstetrician-Gynaecologist, Ultrasound Specialist, 5th Military Clinical Hospital of the Forces of the National Guard Forces Command of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia; "AngioLine Plus" LLC, Yekaterinburg, Russia.

E-mail: [nadyuschka.ru@yandex.ru](mailto:nadyuschka.ru@yandex.ru)

**Irina N. Kononova** – Doctor of Sciences (Medicine), "Interregional Center of Additional Professional Education" LLC, Yekaterinburg, Russia.

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

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

# ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НАЛИЧИЯ ПОЛИМОРФИЗМА AGT 521 C > T, СОПРЯЖЕННОГО С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЕЛИОГЕОФИЗИЧЕСКИМ ВОЗМУЩЕНИЯМ

К. В. Комзин<sup>1</sup>, А. А. Стрекаловская<sup>1</sup>, П. Г. Петрова<sup>1</sup>,  
С. С. Паршина<sup>2</sup>, С. Н. Самсонов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, Якутск, Россия

<sup>2</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава РФ, Саратов, Россия

<sup>3</sup> Институт космических исследований и аэронавтики им. Ю. Г. Шафера Сибирского отделения Российской академии наук, Якутск, Россия

**Цель** – демонстрация возможности оценки чувствительности людей к гелиогеофизическим возмущениям, а также выявление статистически значимых связей между наличием полиморфизмов генов, сопряженных с артериальной гипертензией, и чувствительностью к гелиогеофизическим возмущениям. **Материал и методы.** Представлены оригинальный алгоритм определения чувствительности сердечно-сосудистой системы человека к гелиогеомагнитным возмущениям, основанный на анализе информации, полученной в результате исследования функциональной активности сердца и сопоставления ее с уровнем геомагнитной возмущенности, и статистическая обработка полученных данных с использованием статистики  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Кроме того, рассмотрены результаты исследований у относительно здоровых добровольцев ( $n = 76$ ) зависимости между наличием полиморфизмов генов, сопряженных с артериальной гипертензией, и их чувствительностью к гелиогеофизическим возмущениям. **Результаты.** По итогам статистической обработки полученных данных можно сделать вывод о наличии связи ( $p = 0,0012$ ) между наличием полиморфизма AGT 521 C > T ( $rs4767$ ) и чувствительностью к гелиогеофизическим возмущениям в пределах обследованной выборки добровольцев.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, однонуклеотидные полиморфизмы, AGT 521 C > T, чувствительность, гелиогеофизические факторы, геомагнитная возмущенность.

**Шифр специальности:** 14.03.03 Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Комзин Кирилл Васильевич, e-mail: de\_trout@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Исследований влияния гелиогеофизических возмущений на организм человека в настоящее время сравнительно немного [1–7], что говорит о его недостаточной изученности. Однако с точки зрения фундаментальных аспектов взаимодействия человека с окружающей средой, а также прикладных вопросов профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы тема эта весьма интересна.

О возможности влияния гелиогеофизических возмущений на биологические объекты представители научного сообщества высказывались уже давно. Изучение космических влияний на живые организмы было начато советским биофизиком, основоположником гелиобиологии и аэроионизации Александром Леонидовичем Чижевским (1897–1961), который исследовал влияние космических факторов на процессы в биосфере и обосновал положение о зависимости между циклами активности Солнца и многими явлениями в живой природе. Наиболее детально им была исследована связь между солнечной активностью и распространением инфекционных болезней, проявлениями нервно-психических заболеваний и смертностью населения от острых сердечно-сосудистых забо-

леваний. Он показал, как солнечная активность влияет на эмоциональное и физическое состояние людей: вызывает появление массовых несчастных случаев, эпидемий, миграции населения, способствует возникновению войн и революций. По сути, А. Л. Чижевский – один из тех, кто создал учение о месте и роли человечества в биосфере и космосе.

В начале нашего века появился термин «космическая погода», характеризующий состояние околоземного космического пространства. Основное влияние на состояние околоземного космического пространства оказывает Солнце. Поэтому выявление механизмов связи между активностью Солнца и функционированием различных объектов биосферы, включая человека, является одной из фундаментальных проблем современной науки [8–9]. Из научных публикаций о влиянии космической погоды на здоровье человека известно, что оно носит глобальный характер, охватывающий по крайней мере половину земного шара в области высоких широт, и большая часть территории России относится именно к ним.

Из всего спектра генетических полиморфизмов полиморфизмы, сопряженные с артериальной гипер-

тензией, связывают с наличием в геноме человека точечных мутаций в генах (однонуклеотидная замена), вовлеченных в регуляцию артериального давления. Если встречаемость такой мутации в исследуемой популяции превышает 1 %, то такая мутация называется однонуклеотидным полиморфизмом (SNP – Single Nucleotide Polymorphism) [10–11]. В цикле нескольких работ нами было показано, что в периоды повышенной гелиогеофизической активности отмечается рост обращаемости за медицинской помощью по поводу обострения проявлений гипертонической болезни, а также рост числа госпитализаций по поводу гипертонических кризов [12–13].

Полиморфизм гена, кодирующего ангиотензиноген AGT 521 C > T (rs4762), является одним из тех, которые связывают с наличием эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) [14–16]. Кроме того, данный полиморфизм связывают с развитием преэклампсии у беременных [17]. В вышеупомянутых исследованиях аллель Т является неблагоприятным фактором с точки зрения увеличения риска развития этих патологий.

**Цель** – демонстрация возможности оценки чувствительности человека к гелиогеофизическим возмущениям, а также выявление статистически значимых связей между наличием полиморфизмов генов, сопряженных с артериальной гипертензией, и чувствительностью к гелиогеофизическим возмущениям.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали в целом здоровые добровольцы (n = 76), средний возраст которых составил 34,3 года. Дизайн и другие аспекты исследования согласованы с локальным комитетом по био-

медицинской этике Медицинского института СВФУ им. М. К. Аммосова (Якутск). Получено добровольное информированное согласие добровольцев на участие в исследовании. Полиморфизмы генов, сопряженных с АГ, были определены у добровольцев методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, с регистрацией температуры плавления дуплексов. Субстратом для выделения ДНК послужила цельная венозная кровь, стабилизированная этилендиаминотетрауксусной кислотой (ЭДТА). В исследовании использовали оборудование и наборы реагентов производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия): для выделения нуклеиновых кислот из образцов крови – набор ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА; для амплификации и детекции продуктов полимеразной цепной реакции – амплификатор детектирующий ДТпрайм; для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития АГ, методом ПЦР в режиме реального времени – набор КардиоГенетика Гипертензия. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы использован метод, подразумевающий регистрацию ЭКГ в первом стандартном отведении с последующей обработкой полученного сигнала в фазовом пространстве координат [18–19]. Такая методика обработки электрокардиографического сигнала (ЭКГ-сигнала) позволяет глубже оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, нежели обычная электрокардиография [18–19]. Одним из основных показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы в рамках данной методики является показатель, именуемый «коэффициент симметрии Т-зубца» (КСТ). Данный показатель отражает состояние процессов реполяризации кардио-

## EFFECTS ASSESMENT OF AGT 521 C > T POLYMORPHISM ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION ON SENSITIVITY TO HELIOGEOPHYSICAL DISTURBANCES

K. V. Komzin<sup>1</sup>, A. A. Strekalovskaya<sup>1</sup>, P. G. Petrova<sup>1</sup>, S. S. Parshina<sup>2</sup>, S. N. Samsonov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

<sup>2</sup> V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

<sup>3</sup> Yu. G. Shafer Institute of Cosmophysical Research and Aeronomy of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Yakutsk, Russia

**The study aims** to demonstrate the possibility of assessing the sensitivity of people to heliogeophysical disturbances, as well as to identify statistically significant links between the presence of gene polymorphisms associated with arterial hypertension and sensitivity to heliogeophysical disturbances. **Material and methods.** This article presents an original algorithm for determining the sensitivity of the human cardiovascular system to heliogeomagnetic disturbances and statistical processing of the obtained data using the  $\chi^2$  test and Fisher's exact test. The algorithm is based on the analysis of information obtained through the study of the functional activity of the heart, comparing it with the level of geomagnetic activity. In addition, the results of examinations of healthy volunteers (n = 76), regarding the relationship between the presence of gene polymorphisms associated with arterial hypertension and their sensitivity to heliogeophysical disturbances are discussed. **Results.** The results of statistical processing indicate the connection (p = 0.0012) between the presence of AGT 521 C > T (rs4767) polymorphism and sensitivity to heliogeophysical disturbances in examined volunteers.

**Keywords:** arterial hypertension, single nucleotide polymorphisms, AGT 521 C > T, sensitivity, heliogeophysical factors, geomagnetic activity.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Kirill V. Komzin, e-mail: de\_trout@mail.ru

миоцитов. Регистрация КСТ в рамках данного исследования производилась в течение двух месяцев (с начала марта по конец апреля) приблизительно в одно и то же время ежедневно после десятиминутного отдыха. Данные о состоянии геомагнитной возмущенности были получены из открытых источников Национального управления океанических и атмосферных исследований США (NOAA). Проведена статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования. Во-первых, параметрические данные, КСТ и Кр-индекс (планетарный индекс, характеризующий глобальную возмущенность магнитного поля Земли в трехчасовом интервале времени) были преобразованы до порядковых переменных с дихотомическими (бинарными) значениями. Например, нормальные значения КСТ в значительной мере индивидуальны, но при этом чем выше значение КСТ, тем более выражены нарушения процессов реполяризации кардиомиоцитов. В литературе [18–19] описаны пороговые значения нормы для данного показателя, которая составляет меньше  $0,78 \pm 0,02$ ; однако в исследовании с участием относительно здоровых добровольцев без выраженной патологии со стороны

сердечно-сосудистой системы применить эту пороговую величину нельзя. Исходя из вышесказанного, за «1» (состояние, отличающееся от нормы в худшую сторону) были приняты значения КСТ выше, чем оба соседних в ряду, или выше, чем среднее для конкретного добровольца. Тот же принцип был использован для преобразования значений Кр-индекса в дихотомические (бинарные) порядковые переменные. В результате таких преобразований были получены ряды данных, где каждому дню исследования соответствует свое значение Кр-индекса и КСТ. Такие ряды наблюдений, полученные для каждого обследуемого добровольца в отдельности, в дальнейшем были использованы для оценки чувствительности к гелиогеомагнитной возмущенности. Оценка чувствительности добровольцев к гелиогеомагнитным возмущениям заключалась в установлении статистически значимой взаимосвязи между значениями Кр-индекса и КСТ, основанной на статистике  $\chi^2$  с использованием четырехпольной таблицы ( $2 \times 2$ ) и критерия Фишера как наиболее точного и подходящего для этой цели. Примерная таблица сопряженности представлена далее (табл. 1).

Таблица 1

**Таблица сопряженности для оценки чувствительности сердечно-сосудистой системы обследуемых добровольцев к гелиогеомагнитным возмущениям**

	Есть максимум коэффициента симметрии Т-зубца	Нет максимума коэффициента симметрии Т-зубца	
Есть возмущенность	6	1	$A + B = 7$
Нет возмущенности	3	7	$C + D = 10$
	$A + C = 9$	$B + D = 8$	$n = 17$

По расчетам таблицы сопряженности получаем следующие данные (табл. 2).

Таблица 2

**Расчет статистических критериев для таблицы сопряженности**

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий $\chi^2$	5,130	0,024
Критерий $\chi^2$ с поправкой Йейтса	3,138	0,077
Критерий $\chi^2$ с поправкой на правдоподобие	5,549	0,019
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,04977	$p < 0,05$

Как видно из таблицы 2, значение точного критерия Фишера для данной выборки оказалось равным 0,04977, что меньше, чем критический уровень значимости  $p = 0,05$ . Это позволяет отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии взаимосвязи между признаками «возмущенность» и «КСТ» при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ . Исходя из этого, можно сделать вывод о наличии у рассматриваемого добровольца чувствительности к геомагнитным возмущениям. Если значение точного критерия Фишера оказывается больше 0,05, то нулевая гипотеза в отношении взаимосвязи между «возмущенностью» и «КСТ» принимается, что говорит об отсутствии чувствительности субъекта к геомагнитной возмущенности. Вышеописанный алгоритм был внедрен в программ-

ную среду MS Excel, все последующие расчеты проводились с использованием данного программного обеспечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе данной части исследования у 76 добровольцев было определено наличие полиморфизма гена AGT 521 C > T, вовлеченного в регуляцию АГ, а также при помощи описанного ранее алгоритма (посредством определения значения точного критерия Фишера) была определена чувствительность к колебаниям уровня геомагнитной возмущенности.

Чувствительными к возмущениям геомагнитного фона ( $p < 0,05$ ) оказались 40 человек (52,6 %), нечувствительными ( $p > 0,05$ ) – 36 человек (47,4 %).



Частота встречаемости вариантного аллеля 521 C > T гена AGT для всей выборки (n = 76) составила 0,24. Частота вариантного аллеля и результаты теста на соответствие закону Харди – Вайнберга пред-

ставлены в таблице 3. Статистика  $\chi^2$  была рассчитана при использовании классического для данного типа исследования статистического метода «случай – контроль» [20–21].

Таблица 3

**Частота встречаемости полиморфных аллелей генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, а также частота вариантного аллеля и результаты теста на соответствие закону Харди – Вайнберга**

Частота встречаемости AGT 521 C > T для всей выборки (n = 76) составляет 0,24 (HWE = 0,119930)							
	Чувствитель- ные к ГМВ n = 40	Нечувстви- тельные к ГМВ n = 36	OR	95 % CI		χ²	p-value
Мультипликативная модель							
Аллель C	52	63	3,77	1,63	8,70	10,42	0,001249
Аллель T	28	9					
Частота вариантного аллеля	0.35	0.13					
Кодоминантная модель							
C/C	27	19	2,21	0,80	6,15	9,29	0,0025
C/T	9	14					
T/T	0	7					
Доминантная модель							
C/C	27	19	3,32	1,25	8,81	5,99	0,01433
C/T + T/T	9	21					
Рецессивная модель							
C/C + C/T	36	33	–	–	–	9,64	0,0019
T/T	0	7					
Сверхдоминантная модель							
C/C + T/T	27	26	1,62	0,60	4,37	0,89	0,3433
C/T	9	14					
Лог-аддитивная модель							
–	–	–	3,31	1,43	7,66	9,55	0,002

Примечание: ГМВ – геомагнитное возмущение.

Как видно из таблицы 3, распределение частот встречаемости полиморфизмов соответствует равновесию Харди – Вайнберга (HWE > 0,05), следовательно, применение мультипликативной модели наследования оправдано. Однако, согласно приведенным в таблице 3 статистическим расчетам альтернативных моделей, можно признать справедливыми для данного полиморфизма доминантную и лог-аддитивную модели наследования.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа полученных данных удалось подобрать адекватный статистический аппарат для оценки чувствительности сердеч-

но-сосудистой системы человека к гелиогеофизическим возмущениям, основанный на общепринятой статистике  $\chi^2$ . Используя данный алгоритм, удалось выявить взаимосвязь между наличием полиморфизма AGT 521 C > T и чувствительностью к гелиогеофизическим возмущениям в пределах обследуемой выборки добровольцев.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ. Номер проекта 18-415-140002 ра.

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

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Бреус Т. К. Влияние «космической погоды» на биологические объекты // Земля и Вселенная. 2009. № 3. С. 53–62.
- Гурфинкель Ю. И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность. М.: Эльф-3, 2004. 170 с.
- Рагульская М. В., Чибисов С. М. Биотропное воздействие космической погоды: новые направления исследований // Владикавказ. медико-биолог. вестник. 2011. № 12. С. 141–150.
- Lipa B. G., Sturrock P. A., Rogot G. Search for Correlation between Geomagnetic Disturbances and Mortality // Nature. 1976. Vol. 259 (5541). P. 302–304.
- Cornelissen G., Wendt H. W., Guillaume F. et al. Disturbances of the Interplanetary Magnetic Field and Human Pathology // Chronobiologia. 1994. Vol. 21. P. 151–154.
- Watanabe Y., Hillman D. C., Otsuka K. et al. Cross-spectral Coherence between Geomagnetic Disturbance and Human Cardiovascular Variables at Non-Societal Frequencies // Chronobiologia. 1994. Vol. 21. P. 265–272.
- Самсонов С. Н., Клейменова Н. Г., Козырева О. В., Петрова П. Г. Влияние космической погоды на заболевания сердечно-сосудистой системы человека в субавроральных широтах // Геофизич. процессы и биосфера. 2013. Т. 12, № 4. С. 67–80.
- Петрова П. Г., Стрекаловская А. А., Комзин К. В. Гл. 2. Реакция организма человека на внешние возмущения // Биотроп. воздействие космич. погоды. М.; Киев, 2010. С. 55–68.
- Самсонов С. Н., Петрова П. Г., Соколов В. Д., Стрекаловская А. А., Макаров Г. А., Иванов К. И. Гелиогеофизическая возмущенность и обострения сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. 2005. № 14. С. 18–22.
- Комзин К. В., Петрова П. Г., Стрекаловская А. А., Самсонов С. Н., Паршина С. С., Андреева А. А. Однонуклеотидные полиморфизмы генов ADD1, AGT, AGTR1 и AGTR2 у различных этнических групп жителей арктической зоны Якутии, страдающих артериальной гипертензией // Якут. мед. журнал. 2018. № 3. С. 83–86.
- Komzin K. V., Petrova P. P., Strekalovskaya A. A., Samsonov S. N., Parshina S. S., Terenteva U. V. Single Nucleotide Polymorphisms of the CYP11B2, GNB3 and NOS3 Genes in Various Ethnic Groups of Arctic Zone of Yakutia Suffering from Arterial Hypertension // Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960). 2018. Vol. LXXI, No. 9. P. 1742–1749.
- Samsonov S. N., Manykina V. I., Kleimenova N. G., Parshina S. S., Strekalovskaya A. A., Petrova P. G. The Helio-Geophysical Storminess Health Effects in the Cardio-Vascular System of a Human in the Middle and High Latitudes // Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960), 2016. No. 69 (3). P. 537–541.
- Strekalovskaya A. A., Petrova P. P., Komzin K. V., Malysheva L. A., Samsonov S. N., Parshina S. S., Andreeva A. A. Assessment of the Space Weather Effect on Human Health in the Arctic Zone Using the Example of Tiksi Settlement // International Journal of Biomedicine. 2018. No. 8 (1). P. 56–59.
- Park H. K., Kim M. C., Kim S. M., Jo D. J. Assessment of Two Missense Polymorphisms (rs4762 and rs699) of the Angiotensinogen Gene and Stroke // Exp Ther Med. 2013. No. 5 (1). P. 343–349. DOI 10.3892/etm.2012.790.
- Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y. V., Lifton R. P., Williams C. S., Charru A. et al. Molecular Basis of Human Hypertension: Role of Angiotensinogen // Cell. 1992. No. 71. P. 169–180.
- Hegele R. A., Brunt J. H., Connelly P. W. A Polymorphism of the Angiotensinogen Gene Associated with Variation in Blood Pressure in a Genetic Isolate // Circulation. 1994. No. 90. P. 2207–2212.
- Lévesque S., Moutquin J. M., Lindsay C., Roy M. C., Rousseau F. Implication of an AGT Haplotype in a Multigene Association Study with Pregnancy Hypertension // Hypertension. 2004. No. 43 (1). P. 71–78. DOI 10.1161/01.HYP.0000104525.76016.77.
- Файнзильберг Л. С. Основы фазографии. Киев: Освита України, 2017. 264 с.
- Файнзильберг Л. С. ФАЗАГРАФ® – эффективная информационная технология обработки ЭКГ в задаче скрининга ишемической болезни сердца // Клинич. информатика и телемедицина. 2010. Т. 6, Вып. 7. С. 22–30.
- Breus T. K. Vliianie "kosmicheskoi pogody" na biologicheskie obiekty // Zemlia i Vselennaia. 2009. No. 3. P. 53–62. (In Russian).
- Gurfinkel Yu. I. Ishemicheskaiia bolezn serdtsa i solnechnaia aktivnost. Moscow: IIKTs "Elf 3", 2004. 170 P. (In Russian).
- Ragul'skaia M. V., Chibisov S. M. Biotropnoe vozdeistvie kosmicheskoi pogody: novye napravleniia issledovanii // Vladikavkazskii mediko-biologicheskii vestnik. 2011. No. 12. P. 141–150. (In Russian).
- Lipa B. G., Sturrock P. A., Rogot G. Search for Correlation between Geomagnetic Disturbances and Mortality // Nature. 1976. Vol. 259 (5541). P. 302–304.
- Cornelissen G., Wendt H. W., Guillaume F. et al. Disturbances of the Interplanetary Magnetic Field and Human Pathology // Chronobiologia. 1994. Vol. 21. P. 151–154.
- Watanabe Y., Hillman D. C., Otsuka K. et al. Cross-spectral Coherence between Geomagnetic Disturbance and Human Cardiovascular Variables at Non-Societal Frequencies // Chronobiologia. 1994. Vol. 21. P. 265–272.
- Samsonov S. N., Kleimenova N. G., Kozhyreva O. V., Petrova P. G. Vliianie kosmicheskoi pogody na zaboлевaniia serdechno-sosudistoi sistemy cheloveka v subavroral'nykh shirotakh // Geofizicheskie protsessy i biosfera. 2013. Vol. 12, No. 4. P. 67–80. (In Russian).
- Petrova P. G., Strekalovskaia A. A., Komzin K. V. Glava 2. Reaktsiia organizma cheloveka na vneshnie vozmushcheniia // Biotropnoe vozdeistvie kosmicheskoi pogody / Ed. M. V. Ragul'skoi. Moscow; Kiev, 2010. P. 55–68. (In Russian).
- Samsonov S. N., Petrova P. G., Sokolov V. D., Strekalovskaia A. A., Makarov G. A., Ivanov K. I. Geliogeofizicheskaia vozmushchennost i obostreniia serdechno-sosudistykh zaboлевanii // Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. Insult. 2005. No. 14. P. 18–22. (In Russian).
- Komzin K. V., Petrova P. G., Strekalovskaia A. A., Samsonov S. N., Parshina S. S., Andreeva A. A. Odnonukleotidnye polimorfizmy genov ADD1, AGT, AGTR1 i AGTR2 u razlichnykh etnicheskikh grupp zhitelei arkticheskoi zony lakutii, stradauiushchikh arterialnoi gipertenziei // lakutskii meditsinskii zhurnal. 2018. No. 3 (63). P. 83–86. (In Russian).
- Komzin K. V., Petrova P. P., Strekalovskaya A. A., Samsonov S. N., Parshina S. S., Terenteva U. V. Single Nucleotide Polymorphisms of the CYP11B2, GNB3 and NOS3 Genes in Various Ethnic Groups of Arctic Zone of Yakutia Suffering from Arterial Hypertension // Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960). 2018. Vol. LXXI, No. 9. P. 1742–1749.
- Samsonov S. N., Manykina V. I., Kleimenova N. G., Parshina S. S., Strekalovskaya A. A., Petrova P. G. The Helio-Geophysical Storminess Health Effects in the Cardio-Vascular System of a Human in the Middle and High Latitudes // Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960), 2016. No. 69 (3). P. 537–541.
- Strekalovskaya A. A., Petrova P. P., Komzin K. V., Malysheva L. A., Samsonov S. N., Parshina S. S., Andreeva A. A. Assessment of the Space Weather Effect on Human Health in the Arctic Zone Using the Example of Tiksi Settlement // International Journal of Biomedicine. 2018. No. 8 (1). P. 56–59.
- Park H. K., Kim M. C., Kim S. M., Jo D. J. Assessment of Two Missense Polymorphisms (rs4762 and rs699) of the Angiotensinogen Gene and Stroke // Exp Ther Med. 2013. No. 5 (1). P. 343–349. DOI 10.3892/etm.2012.790.
- Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y. V., Lifton R. P., Williams C. S., Charru A. et al. Molecular Basis of Human Hypertension: Role of Angiotensinogen // Cell. 1992. No. 71. P. 169–180.
- Hegele R. A., Brunt J. H., Connelly P. W. A Polymorphism of the Angiotensinogen Gene Associated with Variation in Blood Pressure in a Genetic Isolate // Circulation. 1994. No. 90. P. 2207–2212.
- Lévesque S., Moutquin J. M., Lindsay C., Roy M. C., Rousseau F. Implication of an AGT Haplotype in a Multigene Association Study with Pregnancy Hypertension // Hypertension. 2004. No. 43 (1). P. 71–78. DOI 10.1161/01.HYP.0000104525.76016.77.
- Fainzilberg L. S. Osnovy fazagrafi. Kiev: Osvita Ukrainy, 2017. 264 p. (In Russian).
- Fainzilberg L. S. FAZAGRAF® – effektivnaya informatsionnaya tekhnologiya obrabotki EKG v zadache skringinga ishemicheskoi bolezn serdtsa // Klinicheskaiia informatika i telemeditsina. 2010. Vol. 6, Iss. 7. P. 22–30. (In Russian).
- Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a Web Tool for the Analysis of Association Studies // Bioinformatics.

20. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a Web Tool for the Analysis of Association Studies // Bioinformatics. 2006. Vol. 22, Iss. 15. P. 1928–1929. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>.
21. Chen B., Wilkening S., Drechsel M. et al. SNP\_tools: A Compact Tool Package for Analysis and Conversion of Genotype Data for MS-Excel // BMC Res Notes. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-2-214>.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Комзин Кирилл Васильевич** – старший преподаватель кафедры гистологии и микробиологии, Медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, Якутск, Россия.

E-mail: [de\\_trout@mail.ru](mailto:de_trout@mail.ru)

**Стрекаловская Алена Анатольевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, Медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, Якутск, Россия.

E-mail: [a\\_strekalovskaya@mail.ru](mailto:a_strekalovskaya@mail.ru)

**Петрова Пальмира Георгиевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, Медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, Якутск, Россия.

E-mail: [mira44@mail.ru](mailto:mira44@mail.ru)

**Паршина Светлана Серафимовна** – доктор медицинских наук, профессор, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава РФ, Саратов, Россия.

E-mail: [1parshinasvetlana@mail.ru](mailto:1parshinasvetlana@mail.ru)

**Самсонов Сергей Николаевич** – кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории магнитосферных частиц, Институт космических исследований и аэронавтики им. Ю. Г. Шафера Сибирского отделения Российской академии наук, Якутск, Россия.

E-mail: [s\\_samsonov@ikfia.ysn.ru](mailto:s_samsonov@ikfia.ysn.ru)

**ABOUT THE AUTHORS**

**Kirill V. Komzin** – Senior Lecturer, Department of Histology and Microbiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia.

E-mail: [de\\_trout@mail.ru](mailto:de_trout@mail.ru)

**Alena A. Strekalovskaya** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia.

E-mail: [a\\_strekalovskaya@mail.ru](mailto:a_strekalovskaya@mail.ru)

**Palmira G. Petrova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia.

E-mail: [mira44@mail.ru](mailto:mira44@mail.ru)

**Svetlana S. Parshina** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

E-mail: [1parshinasvetlana@mail.ru](mailto:1parshinasvetlana@mail.ru)

**Sergey N. Samsonov** – Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Leading Researcher, Laboratory of Magnetospheric Particles, Yu. G. Shafer Institute of Cosmophysical Research and Aeronomy of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Yakutsk, Russia.

E-mail: [s\\_samsonov@ikfia.ysn.ru](mailto:s_samsonov@ikfia.ysn.ru)

# ПОВРЕЖДЕНИЕ СЕРДЦА БАКЛОФЕНОМ

А. Р. Асанов<sup>1</sup>, В. Т. Долгих<sup>2</sup>, А. М. Голубев<sup>2</sup>, И. А. Рыжков<sup>2</sup>, А. В. Ершов<sup>2,3</sup>, А. Ю. Дубенский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского,

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

**Цель** – выявить функционально-метаболические нарушения сердца, возникающие под влиянием токсических доз баклофена. **Материал и методы.** Проведено две серии острых опытов на крысах-самцах линии Wistar массой 200–300 г. Животным контрольной серии в желудок через зонд вводили 0,9 %-й раствор хлорида натрия из расчета 6 мл/кг массы тела, опытной серии – баклофен в дозе 145 мг/кг массы тела в физиологическом растворе хлорида натрия в желудок. Общую ингаляционную анестезию осуществляли севофлюраном 4 об. % с потоком кислорода 2 л/мин в индукционной камере. Животных фиксировали на операционном столе на спине. Самостоятельное дыхание осуществлялось через маску наркозного аппарата. Регистрировали электрокардиограмму, частоту сердечных сокращений (мин<sup>-1</sup>), частоту дыхания (мин<sup>-1</sup>), инвазивно измеряли артериальное давление прибором BP-100. Забирали пробы артериальной крови для биохимических исследований. Эвтаназию осуществляли внутриартериальным введением 2 %-го раствора лидокаина под общей анестезией хлоралгидратом, затем забирали кусочки миокарда для морфологического исследования. **Результаты.** Установлено, что баклофен в токсических дозах нарушает функцию автоматизма и проводимости, вызывает брадикардию. Морфологически в сердечной мышце выявлены нарушения микроциркуляции в виде сепарации плазмы, стаза, сладжа и микротромбоза, периваскулярного отека и кровоизлияний, а также нарушения контрактильности кардиомиоцитов (их волнообразная деформация и гиперхромия ядер).

**Ключевые слова:** баклофен, морфофункциональные повреждения сердца.

**Шифр специальности:** 14.03.03 Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Асанов Алан Русланович, e-mail: alanasanov@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Баклофен – лекарственный препарат, относящийся к агонистам ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, миорелаксант центрального действия [1–2]. Баклофен хорошо всасывается: 30 % всосавшегося препарата связывается с белками крови; 85 % – выводится из организма с мочой и фекалиями без изменения; 15 % – метаболизируется в печени при дезаминировании. Период полураспада продолжается от 1,5 до 4 ч. Баклофен применяется перорально и интратекально. Он уменьшает тонус скелетных мышц и оказывает умеренный анальгезирующий эффект [3–5], по структуре является производным γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и сходен с аминалоном и фенибутом. От последнего баклофен отличается наличием атома хлора в параположении фенильного кольца [6]. Баклофен – это порошок белого цвета, мало-растворимый в воде, слаборастворимый в 96 %-м растворе этанола; практически не растворяется в ацетоне, диэтиловом эфире и хлороформе. Форма выпуска препарата – таблетки по 10 и 25 мг баклофена и раствор для интратекального введения в ампулах по 1, 2 и 5 мл (производитель Novartis pharma stein, Швейцария).

Баклофен синтезирован швейцарской компанией Ciba-Geigy в 1962 г., а в продажу поступил в 1970 г. [7]. Невысокая цена и легкая доступность сделали баклофен препаратом выбора для широкого спектра заболеваний, и его часто назначают пациентам в качестве миорелаксанта. Кроме того, эффективность баклофена отмечена при неразрешимой икоте, невралгии тройничного нерва, приобретенном нистагме, гастро-

эзофагеальном рефлюксе, токсикомании и алкогольном абстинентном синдроме [8–13].

Низкая стоимость и свободная реализация аптеками также способствуют повышенному спросу на баклофен среди молодежи, использующей его для достижения психотропного, одурманивающего эффекта, что нередко вызывает серьезные осложнения, порой даже летальные [14–15]. Проявления токсичности баклофена включают делирий, судороги, чрезмерное слюноотделение, головокружение, тошноту, рвоту, сонливость, артериальную гипотензию и кому, вплоть до летального исхода [16]. Артериальная гипертензия и тахикардия встречаются значительно чаще, особенно при назначении высоких доз препарата, но брадикардия и артериальная гипотензия могут также появляться и при низких дозировках [15–16]. В этой связи представляет большой интерес выявление повреждений сердца, возникающих под влиянием токсических доз баклофена, которые могут вызвать летальный исход.

**Цель** – выявить функциональные и метаболические нарушения сердца, возникающие под влиянием токсических доз баклофена.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на крысах-самцах линии Wistar массой тела 200–300 г. За 12 ч до эксперимента животных лишали корма, но они имели доступ к воде. При выполнении опытов руководствовались ГОСТ



№ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Протоколы экспериментов были одобрены локальным этическим комитетом ФНКЦ РР (протокол № ВЮ 01/18 от 12.07.2018). Проведены две серии опытов. Животным контрольной серии в желудок через зонд вводили 0,9 %-й раствор хлорида натрия из расчета 6 мл/кг массы тела, опытной серии – баклофен по 145 мг/кг массы тела в физиологическом растворе в желудок через зонд. Ингаляционную анестезию осуществляли севофлюраном 4 об. % с потоком кислорода 2 л/мин в индукционной камере. Животных фиксировали на операционном столике на спине. Дыхание осуществлялось через маску наркозного аппарата. С целью инвазивного измерения артериального давления (АД) и забора артериальной крови катетеризировали сонную артерию (катетер PE-50). Режим гепаринизации катетеров предусматривал введение 0,2 мл раствора нефракционированного гепарина (50 ЕД/мл) после установки катетера, а в дальнейшем – по мере необходимости. Животных помещали на подогреваемую платформу многофункционального монитора Mouse Monitor S (INDUS Instruments, США). Температуру тела поддерживали в пределах 36,0–37,0 °C. Контрольных крыс подвергали тем же процедурам, за исключением введения баклофена. В ходе эксперимента осуществляли регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), частоты сердечных сокращений (ЧСС, мин<sup>-1</sup>), частоты дыхания (ЧД, мин<sup>-1</sup>), инвазивное измерение АД осуществляли прибором BP-100 (CWE, Inc., США). С этой целью установленный в хвостовой артерии катетер (24 G) соединяли с трансдюсером монитора PM-9000 Express (Mindray, Китай) с помощью катетера, заполненного 0,9 %-м раствором NaCl. Трансдюсер располагали на одном уровне с животным и предва-

рительно обнуляли по величине атмосферного давления. Значения артериального давления выводили на дисплей монитора в режиме реального времени. Кроме того, исследовали газовый состав и кислотно-основное состояние артериальной крови (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE, sO<sub>2</sub>), а также показатель гематокрита (Ht, %) и концентрацию гемоглобина (Hb, г/дл.), используя анализатор i-STAT (США) и картридж с реагентом i-STAT CG8+ Cartridge. Объем пробы крови для одного исследования составлял 0,2 мл. Забор проб крови проводили в исходном состоянии и по окончании эксперимента, т. е. через два часа после введения баклофена.

Эвтаназию осуществляли внутриартериальным введением 2 %-го раствора лидокаина под общей анестезией хлоралгидратом и после торакотомии, затем забирали кусочки миокарда для морфологического исследования. Материал фиксировали в 10 %-м нейтральном растворе формалина, затем обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали с помощью микроскопа Nikon Eclipse Ni-U (Япония).

Для оценки достоверности различий показателей контрольной и опытной групп использовали критерий U Манна – Уитни. Анализируемые величины представлены в виде Me (25 %; 75 %).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления возможных нарушений биоэлектрической активности сердца под влиянием баклофена регистрировали ЭКГ в общепринятой системе, включающей в себя три классических отведения Эйнтовена (I, II и III), одновременно осуществляя визуальный контроль на индикаторе. Анализ ЭКГ начинали с оценки ритма: выявления изменений автоматизма, возбудимости и проводимости. Определяли длитель-

## HEART DAMAGE CAUSED BY BACLOFEN

A. R. Asanov<sup>1</sup>, V. T. Dolgikh<sup>2</sup>, A. M. Golubev<sup>2</sup>, I. A. Rizhkov<sup>2</sup>, A. V. Ershov<sup>2,3</sup>, A. Yu. Dubenskiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

**The study aims** to identify functional and metabolic disorders of the heart that occur under the influence of toxic doses of baclofen. **Material and methods.** Two series of vivisections were carried out on male Wistar rats weighing 200–300 g. Animals of the control series were injected with a 0.9 % sodium chloride solution into the stomach through a tube at the rate of 6 ml/kg of body weight. In the trial series, rats were injected into the stomach with baclofen in saline sodium chloride solution at a dose of 145 mg/kg body weight. General inhalation anesthesia was performed with sevoflurane 4 vol. % with an oxygen flow of 2 l/min in an induction chamber. The animals were fixated on their backs on the operating table. Spontaneous breathing was carried out through the mask of the anesthetic machine. The electrocardiogram, heart rate (min<sup>-1</sup>), respiratory rate (min<sup>-1</sup>) were recorded, and blood pressure was invasively measured with a BP-100 device. Arterial blood samples were taken for biochemical studies. Euthanasia was performed by intra-arterial injection of a 2 % solution of lidocaine under general anesthesia with chloral hydrate, and then pieces of the myocardium were taken for morphological examination. **Results.** It was found that baclofen in toxic doses disrupts the function of automatism and conduction, causes bradypnea. Morphologically, microcirculation disorders in the form of plasma separation, stasis, sludge and micro thrombosis, perivascular edema and hemorrhages, as well as cardiomyocytes damage (their wavy deformation and nuclear hyperchromatism) were revealed in the heart muscle.

**Keywords:** baclofen, morphofunctional damage to the heart.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Alan R. Asanov, e-mail: alanasanov@yandex.ru

ность интервалов PQ и QT, амплитуду и конфигурацию зубцов P, R, S и T, ширину и конфигурацию комплекса QRS, сегмента ST.

В исходном состоянии (до введения баклофена) ЧСС, длительность интервалов и амплитуда зубцов ЭКГ не отличались от литературных данных. Через 2 ч выявлялось достоверное нарушение функции автоматизма в виде синусовой тахикардии. ЧСС постепенно возрастала до  $480 \text{ мин}^{-1}$ , в сравнении с контролем –  $390 \text{ мин}^{-1}$  (табл.). Это могло быть следствием кардиотоксического действия баклофена и снижения сократимости миокарда, что закономерно уменьшало

сердечный выброс. Поэтому для поддержания нормального уровня АД организм включал срочный механизм компенсации – тахикардию. Кроме того, токсическое действие препарата на ЦНС и бульбарные центры ствола мозга вызывало брадикардию и, как следствие, – дыхательную гипоксию, которая также может индуцировать тахикардию. АД имело тенденцию к незначительному увеличению, что могло быть обусловлено реакцией симпатoadренальной системы на химическую травму, индуцируемую токсическими дозами баклофена.

Таблица

Функционально-метаболические нарушения, вызываемые баклофеном Me (LQ; HQ)

Изучаемый показатель	Контроль	Баклофен
Количество животных	13	16
Масса тела, г	250 (240; 270)	265 (250; 330)
ЧСС, $\text{мин}^{-1}$	390 (330; 405)	480 (460; 510)*
ЧД, $\text{мин}^{-1}$	66 (56; 73)	32 (30; 35)*
АД ср., мм рт. ст.	95 (77; 100)	100 (96; 115)
pH, ед.	7,34 (7,29; 7,36)	7,28 (7,23; 7,30)*
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	44,7 (42,3; 49,8)	53,3 (47,3; 64,9)*
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	58,5 (51,8; 66,3)	49,5 (36,8; 56,0)
SO <sub>2</sub> , %	85,5 (80,3; 91,0)	78,0 (57,8; 87,0)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мэкв/л	25,2 (21,5; 26,4)	26,0 (25,0; 27,8)
BE, ммоль/л	-1,5 (-5,25; 0)	-1,5 (-2,0; 0,25)
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	133,0 (133,0; 133,0)	139,0 (137,5; 140,5)
K <sup>+</sup> , ммоль/л	3,7 (3,6; 3,9)	5,1 (4,7; 5,6)*
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,30 (1,15; 1,45)	1,57 (1,53; 1,60)
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (5,6; 6,7)	5,5 (5,3; 5,6)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к контролю.

Анализ ЭКГ позволяет констатировать, что в конце наблюдения преобладали изменения в конечной части желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца T), что, как известно, отражает функциональное состояние миокарда на уровне метаболизма [17]. При определении продолжительности сегмента ST у крыс возникают определенные трудности. Они связаны с высокой ЧСС и невозможностью дифференцировать переход сегмента ST в зубец T, что обусловлено малой продолжительностью этого сегмента и отсутствием плато потенциала действия желудочка крыс. В этой связи длительность сегмента ST не измеряли, а лишь учитывали его смещение относительно изоэлектрической линии.

У одних животных интервал ST смещался вниз, свидетельствуя об ишемии миокарда, у других – вверх от изоэлектрической линии, что, как известно, отражает существование в сердце участков «поврежденной «ткани» [13], характеризующейся неоднородностью

состояния в виде чередования полноценных кардиомиоцитов, находящихся в состоянии разной степени повреждения, но с еще сохранными ядрами.

Зубец T отличался разнообразной конфигурацией: в одних случаях он был куполообразным, в других – высоким островершинным, в третьих – двухфазным или отрицательным. Его амплитуда превышала в 1,3–1,5 раза исходный уровень, а у некоторых животных – даже в 2–3 раза. Подобные изменения вольтажа зубца T свидетельствуют о метаболических нарушениях, характерных для гипоксии и ишемии миокарда, индуцированных недостаточностью коронарного кровообращения [19]. Параллельно изменениям в конечной части желудочкового комплекса отмечалось удлинение электрической систолы и увеличение систолического показателя, представляющего отношение длительности электрической систолы к длительности сердечного цикла, выраженное в процентах, особенно в конце наблюдения.



Электрическая нестабильность сердца и появление аритмий, согласно современным представлениям, могут быть обусловлены активацией симпатико-адреналовой системы при гипоксических, ишемических и реоксигенационных состояниях [17]. Следствием такой активации является, с одной стороны, повышение содержания катехоламинов в крови, а с другой – увеличение уровня адреналина в миокарде, оказывающего аритмогенное действие [14, 17].

Таким образом, баклофен оказывает кардиотоксическое действие, что обуславливает электрическую нестабильность сердца, проявляющуюся синусовой тахикардией и атриовентрикулярными блокадами.

При гистологическом исследовании в миокарде левого желудочка выявлялись группы эозинофильных мышечных волокон (рис. 1). Ядра кардиомиоцитов в этих участках были нормохромными либо гиперхромными, т. е. окрашенными гематоксилином с различной интенсивностью. Отмечался интерстициальный отек. В этом случае пространство между мышечными волокнами было расширенным, с бледно-розовым содержимым (белок отечной жидкости).

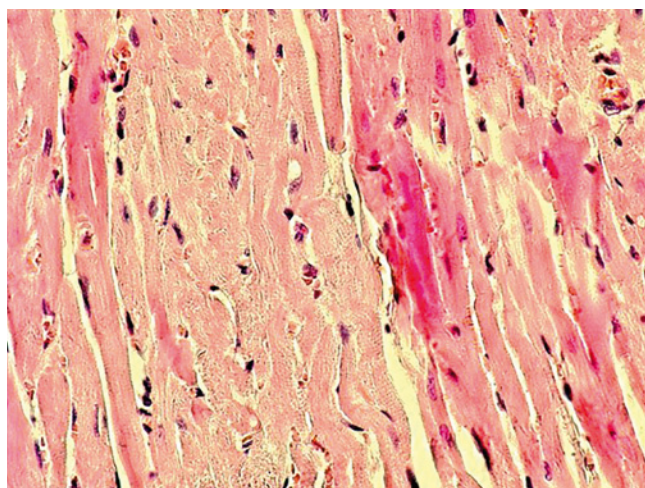


Рис. 1. Эозинофилия кардиомиоцитов

Обнаруживались отдельные фрагментированные мышечные волокна, что свидетельствовало об их альтерации. Цитоплазма многих мышечных волокон выглядела гомогенной, миофибриллы и поперечная исчерченность в таких мышечных волокнах не визуализировались (рис. 2).

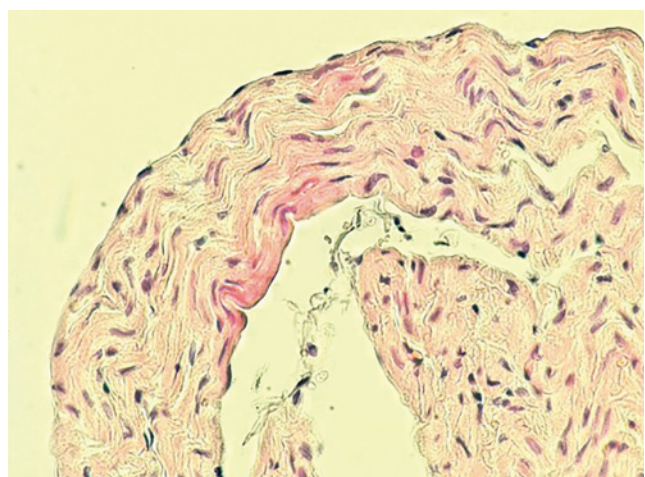


Рис. 2. Гомогенизированные мышечные волокна

Ядра эндотелиальных клеток оказались вытянутыми и были преимущественно гиперхромными – интенсивно окрашенными гематоксилином. Кроме того, встречались контрактурные повреждения мышечных волокон, а также фрагменты глыбчатого распада миофибрилл с клеточной реакцией вокруг них (рис. 3).

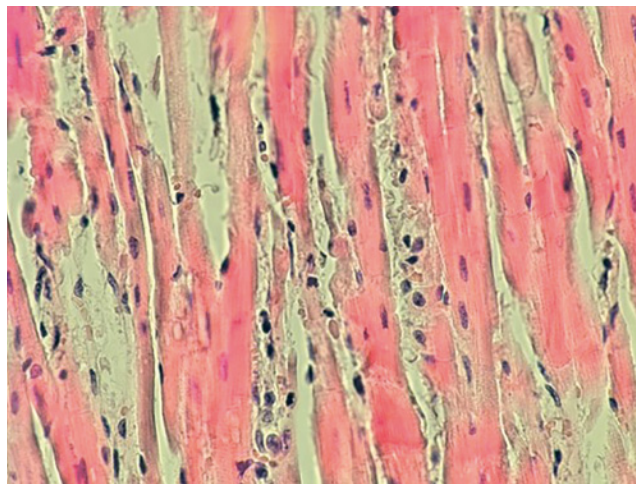


Рис. 3. Глыбчатый распад миофибрилл

В интрамуральных артериях миокарда отмечалось округление ядер эндотелиальных клеток, формирование перинуклеарных вакуолей гладких мышечных клеток, что свидетельствует об отеке гладких мышечных клеток (рис. 4). Ядра некоторых гладких мышечных клеток были вакуолизированы.

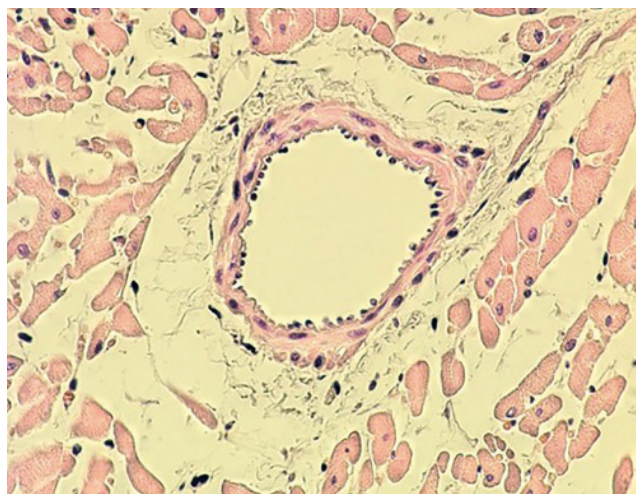


Рис. 4. Отек гладкомышечных структур интрамуральных сосудов

В межжелудочковой перегородке определялись эозинофильные мышечные волокна и интерстициальный отек. Аналогичные изменения в меньшей степени регистрировались в миокарде правого желудочка сердца, в частности нерезко выраженная эозинофилия, интерстициальный отек и неравномерное окрашивание ядер кардиомиоцитов. В большинстве ядер хроматин был представлен мелкими глыбками. Характерными были деапетозные перикапиллярные кровоизлияния в миокарде правого желудочка (рис. 5).



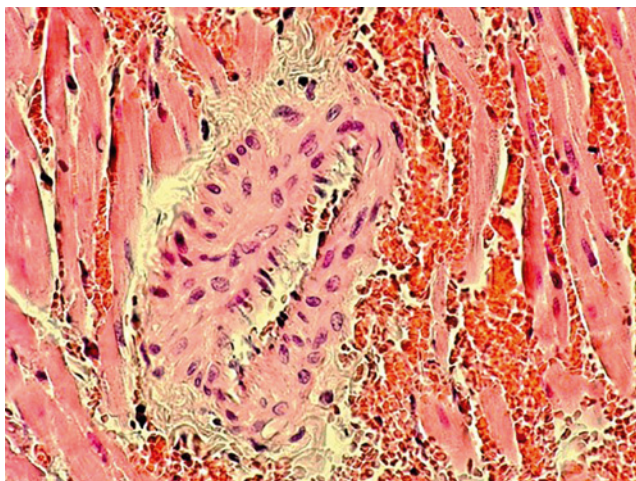


Рис. 5. Периартериальные кровоизлияния

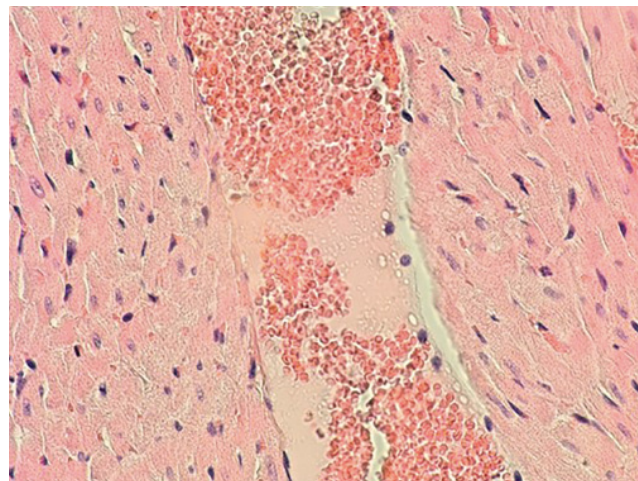


Рис. 6. Интракапиллярный сладж

В папиллярной мышце отмечались периваскулярные кровоизлияния, полнокровие капилляров и венул, сладж-феномен (рис. 6). Выявлялось расширение лимфатических капилляров на границе правого и левого желудочков.

Баклофен оказывал токсическое действие не только на сердце, но и на другие органы и системы, нарушая гомеостаз. В частности, нарушения кислотно-основного состояния проявлялись в развитии респираторного субкомпенсированного ацидоза; изменении газового состава крови в виде снижения  $pO_2$  и увеличения  $pCO_2$ ; уменьшении содержания оксиге-

моглобина и глюкозы; а также водно-электролитном дисбалансе, проявлявшемся увеличением содержания в сыворотке крови ионов калия и кальция.

Таким образом, результаты исследования позволили, во-первых, выявить функционально-метаболические нарушения и структурные повреждения сердца под влиянием баклофена, во-вторых, обосновать необходимость исследования молекулярных механизмов дыхательной недостаточности, индуцированной этим токсикантом.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рачин А. П., Выговская С. Н., Нувахова М. Б., Ворopaев А. А., Аверченкова А. А. Коррекция баклофеном повышенного мышечного тонуса при заболеваниях и травмах нервной системы // Терапия. 2017. Т. 15, № 5. С. 84–93.
2. Морозов И. Н., Славин К. И. Интратекальная баклофеновая терапия в России: национальный регистр спастических состояний // Современные технологии в медицине. 2018. Т. 10, № 4. С. 159–163. DOI 10.17691/stm2018.10.4.19.
3. Skalsky A. J., Fournier C. M. Intrathecal Baclofen Bolus Dosing and Catheter Tip Placement in Pediatric Tone Management // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2015. Vol. 26, No. 1. P. 89–93.
4. Garbutt J. C., Kampov-Polevoy A. B., Gallop R. et al. Efficacy and Safety of Baclofen for Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // Alcohol Clin Exp Res. 2010. Vol. 34, No. 11. P. 1849–1857.
5. Creamer V., Cloud G., Kossmehl P. et al. Intrathecal Baclofen Therapy Versus Conventional Medical Management for Severe Poststroke Spasticity, Results from a Multicentre, Randomized, Controlled, Open-Label Trial (SISTERS) // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018. Vol. 89, No. 6. P. 642–650.
6. Торшин И. Ю., Громова О. А., Стаховская Л. В., Семенов В. А. Хемо-реактивный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10, № 4. С. 72–80. DOI 10/14412/2074-2711-2018-4-72-80.
7. Rose A. K., Jones A. Baclofen: its Effectiveness in Reducing Harmful Drinking, Craving, and Negative Mood. A Meta-Analysis // Addiction. 2018. Vol. 113, No. 8. P. 1396–1406.
8. Бикмуллин Т. А., Левин М. С., Бариев Э. Р., Хакимова Ф. Н. Особенности ведения больных после установки баклофеновой помпы // Практическая медицина. 2017. № 1. С. 96–100.
9. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. Combinatorial Analysis of the Solvability Properties of the Problems of Recognition and Completeness of Algorithmic Models Part 1: Factorization Approach // Pattern

## REFERENCES

1. Rachin A. P., Vygovskaya S. N., Nuvakhova M. V., Voropaev A. A., Averchenkova A. A. Correction of Increased Muscular Tone Using Baclofen in Diseases and Injuries of the Nervous System // Terapiya. 2017. Vol. 15, No. 5. P. 84–93 (In Russian).
2. Morozov I. N., Slavin K. V. Intrathecal Baclofen Therapy in Russia: National Register of Spastic States // Sovremennye tehnologii v medicine. 2018. Vol. 10, No. 4. P. 159–163 (In Russian).
3. Skalsky A. J., Fournier C. M. Intrathecal Baclofen Bolus Dosing and Catheter Tip Placement in Pediatric Tone Management // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2015. Vol. 26, No. 1. P. 89–93.
4. Garbutt J. C., Kampov-Polevoy A. B., Gallop R. et al. Efficacy and Safety of Baclofen for Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // Alcohol Clin Exp Res. 2010. Vol. 34, No. 11. P. 1849–1857.
5. Creamer V., Cloud G., Kossmehl P. et al. Intrathecal Baclofen Therapy Versus Conventional Medical Management for Severe Poststroke Spasticity, Results from a Multicentre, Randomized, Controlled, Open-Label Trial (SISTERS) // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018. Vol. 89, No. 6. P. 642–650.
6. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Stakhovskaya L. V., Semenov V. A. Chemoreactive Analysis of Tolperisone, Tizanidine and Baclofen Molecules: Anticholinergic, Antispasmodic, and Analgetic Mechanisms of Action // Nevrologia, neyropsikhiatria, psikhosomatika. 2018. Vol. 10, No. 4. P. 72–80. (In Russian).
7. Rose A. K., Jones A. Baclofen: its Effectiveness in Reducing Harmful Drinking, Craving, and Negative Mood. A Meta-Analysis // Addiction. 2018. Vol. 113, No. 8. P. 1396–1406.
8. Bikmullin T. A., Levin M. S., Bariev E. R., Khakimova F. N. Features of Treatment after of Baclofen Pump Implantation // Prkticheskaya meditsina. 2017. No. 1. P. 96–100. (In Russian).
9. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. Combinatorial Analysis of the Solvability Properties of the Problems of Recognition and Completeness of Algorithmic Models Part 1: Factorization Approach // Pattern Recognition and Image Analysis. 2017. Vol. 27, No. 1. P. 16–28. DOI 10.1134/S1054661817010151



- Recognition and Image Analysis. 2017. Vol. 27, No. 1. P. 16–28. DOI 10.1134/S1054661817010151.
10. Тагиров А. А., Ларионов С. С. Острые преднамеренные отравления медикаментозным препаратом «баклофен» у подростков // Успехи современного естествознания. 2014. № 6. С. 94.
11. Михайлов А. Ю., Березина И. Ю., Поцхверия М. М., Сумский Л. И. Электроэнцефалограмма, имитирующая умирание головного мозга, при остром отравлении баклофеном // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2017. Т. 6, № 4. С. 371–375. DOI 10.23934/2223-9022-217-6-4-371-375.
12. Lindsay C., Kouzouna A., Simcox C., Pandyan A. D. Pharmacological Interventions Other than Botulinum Toxin for Spasticity after Stroke // Cochrane Database Syst Rev. 2016. No. 10. DOI 10.1002/14651858.CD010362.pub2.
13. Гольдзон М. А., Долгих В. Т., Гирш А. О. Нарушение системной гемодинамики, сократимости и метаболизма миокарда при тяжелой термической травме в эксперименте и их коррекция // Общая реаниматология. 2012. Т. 8, № 3. С. 14–17. DOI 10.1002/14651858.CD010362.pub2.
14. Гриценко Н. С., Долгих В. Т., Гриценко К. К., Русаков В. В., Пальянов С. В., Золотов А. Н. Патофизиологические аспекты повреждающего действия изониазида на сердечно-сосудистую систему // Клиническая патофизиология. 2018. Т. 24, № 2. С. 59–68.
15. Oberhuber D., Frank M., Flammer A. J. Heart Failure // Praxis. 2017. Vol. 106, No. 21. P. 1145–1154.
16. Papadimitriou L., Hamo C. E., Butler J. Heart Failure Guidelines in Pharmacotherapy // Handbook of Experimental Pharmacology. 2017. Vol. 243. P. 109–129.
17. Долгих В. Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск : ОГМА, 2002. 203 с.
10. Tagirov A. A., Larionov S. S. Acute Deliberate Poisoning with the Drug “Baclofen” in Adolescents // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2014. No. 6. P. 94. (In Russian).
11. Mikhaylov A. Yu., Berezina I. Yu., Potskhveriya M. M., Sumsky L. I. Electroencephalography Showing Dying Brain in a Patient with Acute Baclofen Poisoning // Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch. 2017. Vol. 6, No. 4. P. 371–375. (In Russian).
12. Lindsay C., Kouzouna A., Simcox C., Pandyan A. D. Pharmacological Interventions Other than Botulinum Toxin for Spasticity after Stroke // Cochrane Database Syst Rev. 2016. No. 10. DOI 10.1002/14651858.CD010362.pub2.
13. Goldzon M. A., Dolgikh V. T., Girsh A. O. Violation of Systemic Hemodynamics, Contractility and Myocardial Metabolism in Severe Thermal Injury in the Experiment and their Correction // Obshchaya Reanimatologiya. 2012. Vol. 8, No. 3. P. 14–17. (In Russian).
14. Gritsenko N. S., Dolgikh V. T., Gritsenko K. K., Rusakov V. V., Palyanov S. V., Zolotov A. N. Pathophysiological Aspects of the Damaging Effect of Isoniazid on the Cardiovascular System // Klinicheskaya patofiziologiya. 2018. Vol. 24, No. 2. P. 59–68. (In Russian).
15. Oberhuber D., Frank M., Flammer A. J. Heart Failure // Praxis. 2017. Vol. 106, No. 21. P. 1145–1154.
16. Papadimitriou L., Hamo C. E., Butler J. Heart Failure Guidelines in Pharmacotherapy // Handbook of Experimental Pharmacology. 2017. Vol. 243. P. 109–129.
17. Dolgikh V. T. Povrezhdenie i zashchita serdtsa pri ostroi smertelnoi krovopotere. Omsk: 2002. 203 p. (In Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Асанов Алан Русланович** – аспирант кафедры патофизиологии, Институт высшего и дополнительного профессионального образования, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации, Москва, Россия.

E-mail: alanasanov@yandex.ru

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

E-mail: prof\_dolgoh@mail.ru

**Голубев Аркадий Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией патологии клетки при критических состояниях, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации, Москва, Россия.

E-mail: arkadygolubev@mail.ru

**Рыжков Иван Александрович** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией экспериментальных исследований, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации, Москва, Россия.

E-mail: named21@gmail.ru

**Ершов Антон Валерьевич** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации, Москва, Россия; профессор кафедры патофизиологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

E-mail: salavatprof@mail.ru

**Дубенский Алексей Юрьевич** – врач – анестезиолог-реаниматолог, клинический ординатор, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации, Москва, Россия.

E-mail: dubkoal@gmail.com

## ABOUT THE AUTHORS

**Alan R. Asanov** – Postgraduate, Department of Pathophysiology of the Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

E-mail: alanasanov@yandex.ru

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

E-mail: prof\_dolgoh@mail.ru

**Arkady M. Golubev** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Worker of Science of the Russian Federation, Head, Laboratory of Cell Pathology in Critical Conditions, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

E-mail: arkadygolubev@mail.ru

**Ivan A. Rizhkov** – Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher, Head, Laboratory for Experimental Research, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

E-mail: named21@gmail.ru

**Anton V. Ershov** – Doctor of Sciences (Medicine), Leading Researcher, Laboratory for Experimental Research, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia; Professor of the Pathophysiology Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia.

E-mail: salavatprof@mail.ru

**Aleksey Yu. Dubenskiy** – Anaesthesiologist-reanimatologist, Resident Medical Officer, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

E-mail: dubkoal@gmail.com

# РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е. В. Бубович<sup>1</sup>, В. В. Дарвин<sup>1</sup>, О. Н. Старцева<sup>1,2</sup>, С. Н. Нохрина<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

<sup>3</sup> Лангепасская городская больница, Лангепас, Россия

**Цель** – установить особенности выраженности эндотелиальной дисфункции при энтеральной недостаточности в различных моделях острой хирургической патологии методом оценки концентрации молекул адгезии PECAM-1 (CD31) в плазме крови экспериментальных животных. **Материал и методы.** Эксперимент проведен на 25 кроликах-самцах породы Шиншилла средней массой  $2\,700 \pm 100$  г, которые были разделены на 3 группы: I группа – 5 интактных животных, II группа – 10 кроликов, у которых моделировался перитонит, III группа – 10 животных с моделью острой кишечной непроходимости. Летальность вследствие прогрессирования патологического процесса составила 8 % (2 кролика) на 3-и сутки эксперимента. В течение всего эксперимента проводилось измерение интраабдоминального давления прямым методом. Для оценки степени тяжести интраабдоминальной гипертензии у животных произведен перерасчет показателей, соответствующих нормам интраабдоминального давления для человека. В эксперименте исследована концентрация молекул адгезии PECAM-1 (CD31) во всех группах, а также проведена оценка патоморфологической картины состояния тонкого кишечника и микроциркуляторного русла при острой кишечной непроходимости и перитоните. **Результаты.** У животных во II группе концентрация CD31 была статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями III группы, где моделировался процесс острой кишечной непроходимости на протяжении всего эксперимента, что указывает на более тяжелое повреждение эндотелия сосудов и нарушение тонуса микроциркуляторного русла. При анализе данных измерений интраабдоминального давления статистически значимых различий между двумя группами животных не выявлено. Патоморфологическая картина стенки тонкого кишечника и микроциркуляторного русла зависит от стадии воспаления и уровня интраабдоминального давления при прогрессировании энтеральной недостаточности.

**Ключевые слова:** перитонит, острая кишечная непроходимость, энтеральная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, молекулы адгезии, микроциркуляция, механосенсорный комплекс PECAM-Flk-1.

**Шифр специальности:** 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.17 Хирургия.

**Автор для переписки:** Старцева Олеся Николаевна, e-mail: starceva-olesya@inbox.ru

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия хирургическое лечение острых заболеваний органов брюшной полости, таких как острый перитонит и острая кишечная непроходимость, достигло значительных успехов. Однако частота развития осложнений данных состояний в виде энтеральной недостаточности и интраабдоминальной гипертензии остается на высоком уровне. Энтеральная недостаточность представляет собой патологический симптомокомплекс нарушений двигательной, всасывательной, секреторной и барьерной функций кишечника, который является ключевым фактором в генерализации инфекционного процесса, септических осложнений, прогрессировании интраабдоминальной гипертензии и полиорганной недостаточности [1–2]. Так, летальность при острой хирургической патологии, обусловленной перитонитом, достигает 30 %, а при развитии осложнений в виде полиорганной недостаточности – 80–90 % [3–4].

Одной из нерешенных до настоящего времени хирургических проблем остается понимание механизмов развития прогрессирования энтеральной

недостаточности и определение ее ранних лабораторных критериев для оказания своевременного патогенетического лечения. Для решения этой задачи значение может иметь накопление знаний о стадийности развития энтеральной недостаточности, выраженности повреждения эндотелия микроциркуляторного русла и структурно-функциональных изменений в стенке кишки, которые определяются как прогрессированием заболевания, так и повышением интраабдоминального давления.

**Цель** – установить особенности выраженности эндотелиальной дисфункции при энтеральной недостаточности в различных моделях острой хирургической патологии методом оценки концентрации молекул адгезии PECAM-1 (CD31) в плазме крови экспериментальных животных.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на 25 кроликах-самцах породы Шиншилла средней массой  $2\,700 \pm 100$  г в соответствии с Европейской конвенцией по защите по-

звоночных животных, используемых для экспериментов и в иных научных целях, и на основании приказа МЗ РФ от 23.10.2010 № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики». Работа выполнена на базе Медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет» и одобрена этической комиссией. Животных содержали в стандартных условиях вивария, из эксперимента выводили путем передозировки средств для наркоза на 1, 2, 3 и 4-е сутки по 2 кролика из каждой группы.

Для решения поставленной задачи животные были разделены на 3 группы. В I группу (контрольную) вошли 5 интактных кроликов, во II группу – 10 кроликов, у которых моделировался перитонит, в III группу – 10 животных с моделью острой кишечной непроходимости (ОКН). Летальность вследствие прогрессирования патологического процесса составила 8 % (2 кролика) на 3-и сутки эксперимента.

Модель перитонита создавалась по методике В. А. Лазаренко и соавт. (патент № 233826), согласно которой пункционным способом в брюшную полость опытных животных вводилась 10–15 %-ая профильтрованная каловая взвесь в дозе 0,5–1 мл на 100 г массы животного.

Процесс острой кишечной непроходимости моделировался оперативно под наркозом (Ксила – 0,15 мл/кг, Interchemie, Нидерланды + Пропофол 1 %-ый – 5 мл/кг, Norkbrook, Великобритания), в ходе которого после выполнения нижнесрединной лапаротомии на тонкий кишечник, на 1–1,5 см проксимальнее иле-

оцекального угла, накладывалась двойная лигатура. Затем брюшная стенка послойно ушивалась.

Состояние эндотелия микроциркуляторного русла оценивали по концентрации белковой молекулы PECAM-1 (CD31) в венозной крови ежедневно. Содержание молекул определялось методом иммуноферментного анализа наборами ELISA Kit for Planet/Endotelial Cell Adhesion Molecule (PECAM-1). Анализ проведен согласно протоколу фирмы-производителя. За норму принимали результаты контрольной группы – 60–100 нг/мл.

Для определения тяжести течения синдрома энтеральной недостаточности животным измеряли интраабдоминальное давление (ИАД) в течение всего периода исследования, учитывая показатели функционирования желудочно-кишечного тракта животных (аппетит, вздутие живота, перистальтику, стул). I степень интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) расценивали как местный синдром энтеральной недостаточности, II степень и выше – как генерализованный синдром.

Измерение ИАД проводили прямым методом с помощью инвазивного измерителя низких давлений ИИНД-500/75 (ООО «Тритон-ЭлектроникС», Россия). Аппарат подсоединяли к герметично пришитому катетеру 18G, ранее установленному по средней линии живота между брюшиной и апоневрозом под наркозом. За норму принимали уровень ИАД в контрольной группе – 0–1 мм рт. ст.

Для оценки степени тяжести ИАГ у животных были выведены нормы путем перерасчета показателей ИАД в соответствии с нормами для человека (табл. 1).

## ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATHOGENESIS OF ENTERAL INSUFFICIENCY

**E. V. Bubovich<sup>1</sup>, V. V. Darvin<sup>1,2</sup>, O. N. Startseva<sup>1,2</sup>, S. N. Nokhrina<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup> Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

<sup>3</sup> Langepas City Hospital, Langepas, Russia

**The study aims** to establish the features of the severity of endothelial dysfunction in case of enteral insufficiency in various models of acute surgical pathology by assessing the concentration of adhesion molecules PECAM-1 (CD31) in the blood plasma of experimental animals. **Material and methods.** The experiment was carried out on 25 male Chinchilla rabbits with an average weight of  $2,700 \pm 100$  g, which were divided into 3 groups: five intact animals in group I, group II with ten rabbits in which peritonitis was modeled, group III included ten animals with acute intestinal obstruction. Mortality due to the progression of the pathological process was 8 % (two rabbits) on the 3rd day of the experiment. Throughout the experimental study, the intra-abdominal pressure was measured by a direct method. To assess the severity of intra-abdominal hypertension in animals, the indices corresponding to the norms of intra-abdominal pressure for humans were recalculated. The experiment investigated the concentration of adhesion molecules PECAM-1 (CD31) in all groups and evaluated the pathomorphological picture of the state of the small intestine and microvasculature in acute intestinal obstruction and peritonitis. **Results.** In animals in group II, the concentration of CD31 was statistically significantly higher ( $p < 0.05$ ) compared to those in group III, where the process of acute intestinal obstruction was simulated throughout the entire experiment, which indicates more severe damage to the vascular endothelium and impaired tone of the microvasculature. When analyzing the data of measurements of intra-abdominal pressure, no statistically significant differences were found between the two groups of animals. The pathological picture of the wall of the small intestine and the microvasculature depends on the stage of inflammation and the level of intra-abdominal pressure during the progression of enteral insufficiency.

**Keywords:** peritonitis, acute intestinal obstruction, enteral insufficiency, endothelial dysfunction, adhesion molecules, microcirculation, mechanosensory complex PECAM-Flk-1.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology;  
14.01.17 Surgery.

**Corresponding Author:** Olesya N. Startseva, e-mail: starceva-olesya@inbox.ru



Таблица 1

Показатели интраабдоминального давления, мм рт. ст.

Показатели ИАД для человека по данным WSACS	Степень ИАГ	Показатели ИАД для экспериментальных животных
5–10	норма	0–1
12–15	I	2–5
16–20	II	6–10
21–25	III	11–15
Более 25	IV	Более 15

С помощью морфологического исследования оценивали степень тяжести микроциркуляторных нарушений и структуру тонкой кишки. Материал фиксировали в 10 %-м нейтральном забуференном растворе формалина (рН 7,2–7,4) в течение 12–24 часов. Готовили парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм по стандартной методике и окрашивали их гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование проводилось на микроскопе Nikon Eclipse Ni M570E, Япония.

Статистическая обработка полученных результатов проведена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к исследованиям в области медицины, с использованием электронного пакета анализа MS

Excel. Сравнительный статистический анализ проводился с использованием непараметрического метода точного критерия Фишера при  $p < 0,05$ .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка концентрации молекул адгезии PECAM-1 (CD31), отражающих состояние эндотелия сосудов, проводилась в динамике во всех трех группах в венозной крови. В контрольной группе данный показатель значительно не изменялся и составил в среднем  $93,2 \pm 5,23$  нг/мл. При этом у животных во II группе с перитонитом этот показатель был статистически значимо повышен ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателем III группы, где моделировался процесс ОКН (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения концентрации молекулы адгезии PECAM-1 (CD31) у экспериментальных животных

Сутки эксперимента	II группа (n = 10)	III группа (n = 10)
1-е сутки	$120 \pm 4,5$	$102,4 \pm 2,9^*$
2-е сутки	$138 \pm 8,5$	$106,6 \pm 6,2^*$
3-е сутки	$169,5 \pm 7,3$	$110,3 \pm 1,8^*$
4-е сутки	$200 \pm 10,0$	$119,6 \pm 3,8^*$

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Значительное увеличение концентрации молекул адгезии PECAM-1 (CD31) в сыворотке крови животных II группы указывает на более тяжелое повреждение сосудистого эндотелия и нарушение тонуса микроциркуляторного русла при развитии перитонита. Это объясняется тем, что острый воспалительный процесс, развивающийся при перитоните, сопровождается повышенной выработкой в кровотоке медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов. Действие цитокинов обуславливает повреждение сосудистого эндотелия: повреждение цитоскелета с активацией межэндотелиального механосенсорного комплекса PECAM-Flk-1, повышение сосудистой проницаемости, снижение тонуса сосудов. Активация комплекса PECAM-Flk-1 приводит к повышенному синтезу адгезивной молекулы PECAM-1 (CD31) и оксида азота, который в данных условиях еще более усугубляет дисциркуляторные расстройства и способствует нарушению целостности эпителиального барьера слизистой оболочки тонкой кишки и всасыванию кишечной ми-

крофлоры в кровоток, тем самым запуская развитие синдрома энтеральной недостаточности [5].

При моделировании ОКН воспалительный процесс не был таким активным, повреждение микроциркуляторного русла было преимущественно вызвано ишемией, обусловленной сосудистым спазмом под влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы и биологически активных веществ, о чем свидетельствовало незначительное повышение PECAM-1 (CD31) в плазме крови лабораторных животных.

Изучение развития и прогрессирования энтеральной недостаточности на основании измерения ИАД показало, что в обеих группах отмечалось его постепенное нарастание выше нормальных значений в диапазоне от 3 до 8 мм рт. ст. начиная со вторых суток эксперимента. При этом статистически значимых различий между II и III группами по уровню ИАГ не выявлено. Распределение уровня ИАД в зависимости от суток эксперимента представлено в таблице 3.

Динамика интраабдоминальной гипертензии у экспериментальных животных, мм рт. ст.

Сутки эксперимента	II группа (n = 10)	III группа (n = 10)
1-е сутки	0	0
2-е сутки	5,6 ± 0,8	5,4 ± 0,3
3-е сутки	6,0 ± 0,9	4,5 ± 0,8
4-е сутки	7,1 ± 0,8	5,1 ± 0,4

Анализ данных показывает, что повышение ИАД до I стадии на вторые сутки эксперимента соответствует клиническим проявлениям местного синдрома энтеральной недостаточности (снижение аппетита, вздутие живота, отсутствие стула). По мере прогрессирования патологического процесса в группе с перитонитом нарастают нарушения микроциркуляции в кишечнике и, соответственно, происходит возрастание уровня ИАД до II стадии. На 3-и сутки появляются симптомы генерализованного синдрома энтеральной недостаточности, характеризующегося выраженным нарушением работы пищеварительного тракта (отказ от еды и воды, жидкий стул) и генерализацией инфекционного процесса (стойкая гипертермия 38,0 °C). На 4-е сутки уровень ИАГ соответствует также II стадии, однако присоединяются клинические признаки полиорганной недостаточности – малоподвижность животных, появление свистящих хрипов при дыхании, смена гипертермического синдрома гипотермией.

Необходимо отметить, что в III группе животных с ОКН патологический процесс в брюшной полости был менее выражен, клинические симптомы соответствовали только местным проявлениям энтеральной недостаточности, гипертермический синдром (37,6 °C) отмечался только на 2-е сутки эксперимента, при этом ИАГ не превышала I степени.

При микроскопическом исследовании гистологических препаратов тонкой кишки на 2, 3 и 4-е сутки эксперимента были обнаружены стереотипные структурные изменения в стенке кишки и микроциркуляторном русле в обеих группах, выраженность которых ассоциировалась с увеличением уровня ИАД.

При развитии ИАГ I степени (на 2-е сутки) морфологические изменения в стенке тонкой кишки характеризовались некрозом отдельных энтероцитов на верхушках ворсин тонкой кишки, отеком подлежащей собственной пластинки и плотной диффузной лимфоидно-клеточной инфильтрацией, местами с формированием реактивных фолликулов (рис. 1).

На 3-и сутки эксперимента, при повышении ИАГ до II степени, в слизистой оболочке тонкой кишки определялись распространенный отек эпителиальных клеток с отторжением энтероцитов в просвет кишки, выраженное полнокровие сосудов с экстравазацией лейкоцитов и эритроцитов в собственную пластинку (рис. 2а, 2б).

Не исключено, что выраженная вазодилатация на уровне микроциркуляторного русла определялась также действием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), лизосомальных ферментов и медиаторов воспаления [6]. В нашем исследовании в группе животных с перитонитом она сочеталась с увеличением концентрации молекул адгезии, или PECAM-1 (CD31), в 1,8 раза и соответствовала развитию генерализованного синдрома энтеральной недостаточности.

На 4-е сутки были выявлены более тяжелые изменения в стенке тонкой кишки: выраженная гиперемия капилляров и венул, множественные кровоизлияния во всех оболочках кишки, отек с распространением на подслизистый слой, переход деструктивно-воспалительного процесса на серозную оболочку (рис. 3). Такие изменения соответствовали ИАГ II степени и ассоциировались с увеличением концентрации PECAM-1 (CD31) в плазме крови в 2,2 раза и более относительно ее нормальных значений и клиническими проявлениями развивающейся полиорганной недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение микроциркуляции является ведущим патогенетическим фактором в развитии энтеральной недостаточности при острой хирургической патологии (перитоните и ОКН). Концентрация молекул адгезии эндотелия PECAM-1 (CD31) в плазме крови статистически значимо возрастает при прогрессировании энтеральной недостаточности и развитии полиорганной недостаточности и, вероятно, может быть ранним маркером поражения эндотелия сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки тонкой кишки при острой хирургической патологии.

Прогрессирование синдрома энтеральной недостаточности ассоциируется с выраженностью воспаления в стенке кишки, интраабдоминальной гипертензией и увеличением концентрации молекул адгезии эндотелия.

Понимание патогенетических механизмов развития всех стадий энтеральной недостаточности и определение ранних маркеров ее прогрессирования при острой абдоминальной хирургической патологии позволит практическому врачу своевременно определить тактику и улучшить результаты ее лечения.

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



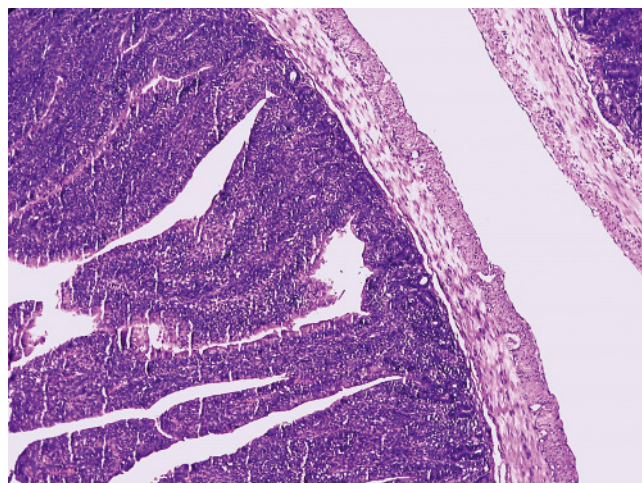
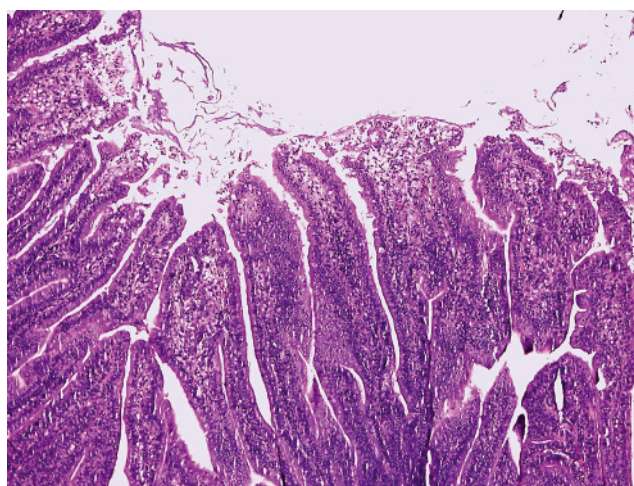


Рис. 1. Стенка подвздошной кишки на 2-е сутки при моделировании перитонита (ув.  $\times 100$ , окраска гематоксилин-эозином)



2а

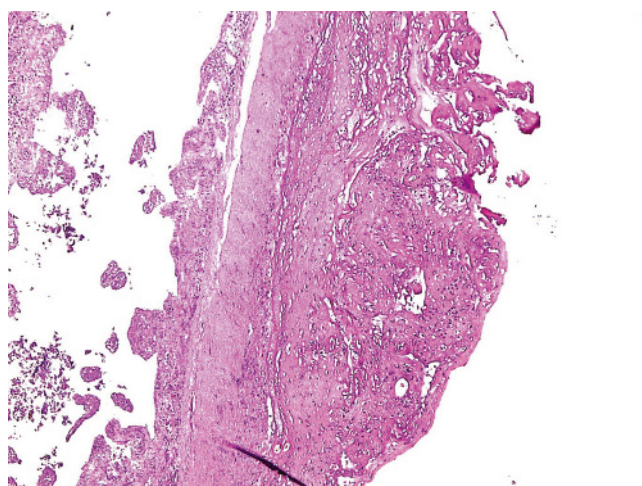
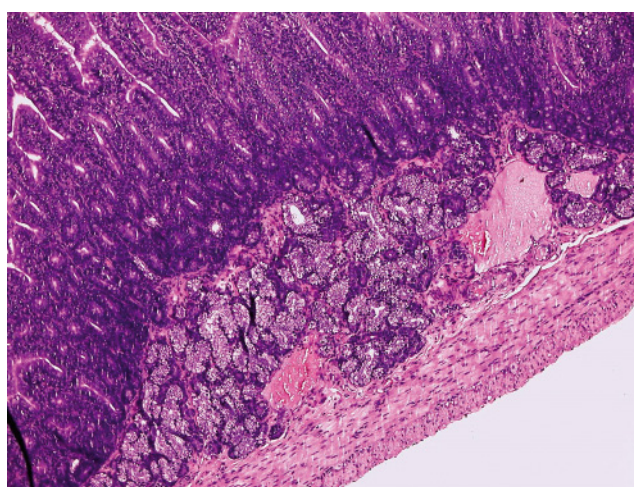


Рис. 3. Стенка подвздошной кишки на 4-е сутки при моделировании перитонита (ув.  $\times 100$ , окраска гематоксилин-эозином)



2б

Рис. 2а, 2б. Стенка подвздошной кишки на 3-е сутки при моделировании перитонита (ув.  $\times 100$ , окраска гематоксилин-эозином)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Косинец В. А. Коррекция биоэнергетических процессов в тонкой кишке при экспериментальном распространенном гнойном перитоните // Эксперимент. и клинич. фармакология. 2012. Т. 75, № 8. С. 39–43.
2. Косинец В. А. Патогенетические аспекты комплексного лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом // Вестник ВГМУ. 2014. Т. 13, № 4. С. 63–69.
3. Федосеев А. В., Бударев В. Н., Муравьев С. Ю., Абу Варда Ф. Х., Борисенко Р. С., Панина Н. Ю., Голякова Н. А. К вопросу диагностики ранних признаков полиорганной дисфункции у больных с синдромом энтеральной недостаточности // Вестник эксперимент. и клинич. хирургии. 2012. Т. 5, № 1. С. 60–64.
4. Паршин Д. С., Топчиев М. А. Лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с разлитым перитонитом // Вестник Тамбов. ун-та. 2013. № 18. С. 296–298.
5. Болевич С. Б., Войнов В. А. Молекулярные механизмы в патологии человека. М.: Мед. информ. агентство, 2012. 208 с.
6. Бубович Е. В., Старцева О. Н. Механизмы нарушений микроциркуляции кишечника на различных стадиях интраабдоминальной гипертензии при острой хирургической патологии // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 2. С. 69–74.

## REFERENCES

1. Kosinets V. A. Correction of Bioenergetic Processes in Small Intestine during Experimental Widespread Purulent Peritonitis // Experimental and Clinical Pharmacology. 2012. Vol. 75, No. 8. P. 39–43. (In Russian).
2. Kosinets V. A. Pathogenetic Aspects of Complex Treatment of Patients with Generalized Purulent Peritonitis // Vestnik of Vitebsk State Medical University. 2014. Vol. 13, No. 4. P. 63–69. (In Russian).
3. Fedoseev A. V., Murav'ev S. Y., Budarev V. N., Abuvarda F. H., Borisenko R. S., Panina N. Y., Golyakova N. A. The Syndrome of Enteric Insufficiency as the Vector of Early Diagnostics of Polyorganic Dysfunction in Urgent Surgery // Journal of Experimental and Clinical Surgery. 2012. Vol. 5, No. 1. P. 60–64. (In Russian).
4. Parshin D. S., Topchiyev M. A. Treatment of Syndrome of Intestine Insufficiency of Poured Festering Peritonitis Patients // Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences. 2013. No. 18 (1). P. 296–298. (In Russian).
5. Bolevich S. B., Voinov V. A. Molekuliarnye mekhanizmy v patologii cheloveka. Moscow: OOO Izdatelstvo "Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo", 2012. 208 p. (In Russian).
6. Bubovich E. V., Startseva O. N. Mechanisms of Microcirculatory Disorder in Intestine during Various Stages of Intra-Abdominal Hypertension with Acute Surgical Pathology // Vestnik SurGU. Medicina. 2019. No. 2. P. 69–74. (In Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бубович Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: bubovichev@gmail.com

**Дарвин Владимир Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: dvv@mf.surgu.ru

**Старцева Олеся Николаевна** – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: starceva-olesya@inbox.ru

**Нохрина Светлана Николаевна** – биолог клинико-диагностической лаборатории, Лангепасская городская больница, Лангепас, Россия.

E-mail: nsn.77@mail.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Elena V. Bubovich** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: bubovichev@gmail.com

**Vladimir V. Darvin** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Hospital Surgery, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: dvv@mf.surgu.ru

**Olesya N. Startseva** – Anaesthesiologist-reanimatologist, Anaesthesiology and Reanimation Department No. 2, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: starceva-olesya@inbox.ru

**Svetlana N. Nokhrina** – Biologist, Clinical Diagnostic Laboratory, Langeepas City Hospital, Langeepas, Russia.

E-mail: nsn.77@mail.ru