

Научно-практический  
рецензируемый журнал



Учредитель и издатель:

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

Издаётся с мая 2008 г.

Выпускается 4 раза в год.

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

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

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007.

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

Свидетельство ПИ № ФС 77-76747 от 06.09.2019.

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия:

Белоцерковцева Л. Д. – д. м. н., проф., зав. каф.

акушерства, гинекологии и перинатологии

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

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

хирургических болезней

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

внутренних болезней

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

многопрофильной клинической подготовки

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

хирургических болезней

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

детских болезней

Наумова Л. А. – д. м. н., проф. каф.

патофизиологии и общей патологии

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

Русак Ю. Э. – д. м. н., проф., каф.

многопрофильной клинической подготовки

Переводчик

Бенская М. О.

Выпускающий редактор

Аширова А. В.

Редактор

Манаева Л. И.

Адрес редакции:

628412, г. Сургут, ул. Энергетиков, 22.

Тел. 8 (3462) 76-30-50

e-mail: anzkasparova@yandex.ru

С требованиями для авторов можно ознакомиться

на сайте: <https://surgumed.elpub.ru>

Верстка:

«Астер» (ИП Дудкин В. А.)

614064, г. Пермь, ул. Усольская, 15

Тел. +7 (342) 254-04-95

e-mail: aster@aster.perm.ru

Отпечатано:

«Астер» (ИП Дудкин В. А.)

614064, г. Пермь, ул. Усольская, 15

Тел. +7 (342) 254-04-95

e-mail: aster@aster.perm.ru

Дата выхода в свет 23.04.2021. Формат 60 × 84/8.

Усл. печ. л. 6,97. Уч. изд. л. 6,5.

Тираж 1 000 экз. Заказ № 204178. 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 с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Голева О. П. –

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

Гудымович В. Г. –

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

Дворянский С. А. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Киров);

Дергилев А. П. –

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

Долгих В. Т. –

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

Доровских Г. Н. –

д. м. н., доцент, заслуженный врач РФ; главный внештатный специалист по лучевой диагностике неотложных состояний Минздрава Омской области; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск); профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ДПО, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Омск);

Досагамбетова Р. С. –

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

Ковалева Ю. С. –

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

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);

Краснов В. В. –

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

### **Редакционный совет:**

- Линчак Р. М. –** д. м. н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» (Москва);
- Лукушкина Е. Ф. –** д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ (Нижегород);
- 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, директор РГП на ПХВ, «Республиканский центр санитарной авиации» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (Нур-Султан, Казахстан);
- Петровский Ф. И. –** д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии, 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» (Великий Новгород);
- Сидорчук Л. П. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, ВГУЗ 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, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);
- Тараканов И. А. –** д. б. н., профессор, зав. лабораторией общей патологии кардиореспираторной системы, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (Москва);
- Тулеутаев Е. Т. –** д. м. н., профессор, руководитель отдела педиатрии филиала корпоративного фонда «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства (Нур-Султан, Казахстан);
- Федонюк Л. Я. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии, ГВУЗ «Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского» Министерства здравоохранения Украины» (Тернополь, Украина);
- Царькова С. А. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург).

Peer-reviewed journal.

Founder and publisher:  
Surgut State University.

Published since May, 2008.  
4 issues per year.

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

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

**Certificate PI No. FS 17-0690 of 16.05.2007.**

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

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

#### Chief Editor

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

#### Deputy Chief Editor

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

#### Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

**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:

Aster (Sole Proprietor Dudkin V. A.)

Ul. Usolskaya 15, Perm, 614064.

Tel.: +7 (342) 254-04-95

E-mail: aster@aster.perm.ru

#### Printed by:

Aster (Sole Proprietor Dudkin V. A.)

Ul. Usolskaya 15, Perm, 614064.

Tel.: +7 (342) 254-04-95

E-mail: aster@aster.perm.ru

Release date: 23.04.2021. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 6,97.

Publisher sheets: 6,5.

Print run: 1 000 copies, order No. 204178.

Joint The Russian Press catalog index: 15133.

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals Published in the RF, which publishes main scientific results of Doctor's and Candidate's theses since 28.12.2018 on the following subject groups: 14.01.00 – Clinical Medicine; 14.03.00 – Life 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, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow);

### Goleva O. P. –

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

### Gudymovich V. G. –

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

### Dvoryansky S. A. –

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

### Dergilev A. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Radiology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Novosibirsk);

### Dolgikh V. T. –

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

### Dorovskikh G. N. –

Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Honored Doctor of the Russian Federation; Chief External Expert for Radiodiagnosis of Exigent Conditions, Ministry of Health of Omsk Oblast; Professor of the Department of Radiology, Institute of Postgraduate Education, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk); Professor of the Anesthesiology and Emergency Medicine Department CPE, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Omsk);

### Dosmagambetova R. S. –

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

### Zemlyanov V. P. –

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

### Kazachkov E. L. –

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

### Karacheva Yu. V. –

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

### Kovaleva Yu. S. –

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

### Kovtun O. P. –

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

### **Editorial Board:**

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

## СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ..... 7

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### Оригинальные исследования

*М. А. Плеханова, А. Н. Дакуко*  
ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ФАКТОРОВ  
РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ... 8

*П. А. Савш, Д. Р. Закиров,  
А. Р. Саитов, О. Л. Арямкина*  
ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ  
В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ ..... 16

*В. В. Паршин, М. А. Лысенко,  
Э. Э. Бережная, Д. А. Лежнев*  
КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ОРГАНОВ  
ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ПРИ ПНЕВМОНИИ,  
ОБУСЛОВЛЕННОЙ COVID-19, У ПАЦИЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ..... 22

*О. А. Байтрак, В. В. Мещеряков, А. А. Тепляков*  
ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО  
РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ЭТНИЧЕСКИХ ХАНТОВ ..... 31

*К. С. Алейникова, О. А. Ефремова,  
Л. А. Камышникова, Е. П. Погурельская*  
ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  
НА ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ  
У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ  
ПАТОЛОГИЕЙ ..... 36

*Л. Д. Белоцерковцева, И. И. Мордовина,  
Е. Н. Ерченко, И. А. Кудринских*  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ  
И ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ  
ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ..... 42

*Е. Н. Николаев, А. В. Демина,  
Д. С. Лобанов, К. В. Мазайшвили*  
РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО  
ФОРМИРОВАНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ  
ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА ..... 49

#### Клинический случай

*Н. В. Раянов, А. Ю. Вертячих,  
Р. Н. Раянов, В. В. Александров*  
УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОБЛАСТОКЛАСТОМЫ  
ЭПИМЕТАФИЗА ПРАВОЙ БЕДРЕННОЙ КОСТИ  
У ДЕВОЧКИ 5 ЛЕТ ..... 55

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### Обзор литературы

*А. Н. Золотов, О. В. Корпачева,  
С. В. Пальянов, Ю. П. Орлов*  
БИОМАРКЕРЫ СЕПСИСА: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ  
И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ..... 59

## CONTENTS

EDITORIAL ..... 7

### CLINICAL MEDICINE

#### Original Research

*M. A. Plekhanova, A. N. Dakuko*  
ASSESSMENT OF PROGNOSTIC VALUE  
FOR TUBERCULOSIS RISK FACTORS IN CHILDREN ..... 8

*P. A. Savsh, D. R. Zakirov,  
A. R. Saitov, O. L. Aryamkina*  
COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA  
UNDER CURRENT CONDITIONS ..... 16

*V. V. Parshin, M. A. Lysenko,  
E. E. Berezhnaia, D. A. Lezhnev*  
CHEST CT SCAN  
FOR COVID-19-RELATED PNEUMONIA  
IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ..... 22

*O. A. Baitrak, V. V. Meshcheryakov, A. A. Teplyakov*  
FEATURES OF INDICATORS FOR PHYSICAL DEVELOPMENT  
OF CHILDREN OF ETHNIC KHANTY ..... 31

*K. S. Aleynikova, O. A. Efremova,  
L. A. Kamyshnikova, E. P. Pogurelskaya*  
EFFECT OF COMBINATION THERAPY  
ON PARAMETERS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM  
IN PATIENTS WITH CARDIORESPIRATORY  
PATHOLOGY ..... 36

*L. D. Belotserkovtseva, I. I. Mordovina,  
E. N. Erchenko, I. A. Kudrinskikh*  
FEATURES OF THE COURSE OF MULTIPLE  
AND SINGLETON PREGNANCY  
IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS ..... 42

*E. N. Nikolaev, A. V. Demina,  
D. S. Lobanov, K. V. Mazayshvili*  
RETROSPECTIVE RESULTS OF SURGICAL FORMATION  
AND FUNCTIONING OF PERMANENT  
VASCULAR ACCESS ..... 49

#### Clinical Case

*N. V. Rayanov, A. Yu. Vertyachikh,  
R. N. Rayanov, V. V. Aleksandrov*  
SUCCESSFUL TREATMENT  
OF GIANT-CELL TUMOR OF EPIMETAPHYSIS  
OF THE RIGHT FEMUR IN A 5-YEAR-OLD GIRL ..... 55

### LIFE SCIENCES

#### Reviews

*A. N. Zolotov, O. V. Korpacheva,  
S. V. Palyanov, Yu. P. Orlov*  
BIOMARKERS OF SEPSIS:  
PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSTIC POSSIBILITIES ..... 59

## СОДЕРЖАНИЕ

*Л. В. Коваленко, Л. Д. Белоцерковцева, А. Э. Каспарова,  
И. И. Мордовина, А. Е. Гуляев, Н. С. Кавушевская,  
Т. А. Синюкова*  
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ И ФЛАВОНОИДОВ  
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ  
И ЕЕ ИСХОДЫ .....67

### Оригинальные исследования

*Р. Н. Волошин, О. А. Протченко,  
И. В. Диденко, А. В. Снитко*  
ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАЦИЙ КОЖИ,  
ИНДУЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ  
ЧЕЛОВЕКА .....75

### Экспериментальное исследование

*С. А. Лукина, Р. В. Трушникова,  
М. Р. Тимофеева, Г. С. Иванова*  
ГЕМОСТАЗКОНТРОЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ  
И ВОДНЫЙ БАЛАНС ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА .....80

*О. А. Гребенчиков, М. Д. Прокофьев, В. Т. Долгих*  
ВЛИЯНИЕ ХЛОРИДА ЛИТИЯ НА ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ  
У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ,  
ОСЛОЖНЕННОЙ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ  
РЕАКЦИЕЙ .....87

### Клинический случай

*Я. В. Гириш, Е. В. Седова, А. А. Тепляков*  
АХОНДРОПЛАЗИЯ: СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ...92

## CONTENTS

*L. V. Kovalenko, L. D. Belotserkovtseva, A. E. Kasparova,  
I. I. Mordovina, A. E. Gulyaev, N. S. Kavushevskaya,  
T. A. Sinyukova*  
EVALUATION OF THE EFFECT OF PLANT POLYPHENOLS  
AND FLAVONOIDS ON THE COURSE OF PREGNANCY  
AND ITS OUTCOMES .....67

### Original Research

*R. N. Voloshin, O. A. Protsenko,  
I. V. Didenko, A. V. Snitko*  
OPTIMIZATION OF TREATMENT  
FOR HPV-INDUCED SKIN PROLIFERATION .....75

### Experimental Research

*S. A. Lukina, R. V. Trushnikova,  
M. R. Timofeeva, G. S. Ivanova*  
ACTIVITY CONTROLLING HEMOSTASIS  
AND LUNG WATER BALANCE IN THE DYNAMICS  
OF EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA .....80

*O. A. Grebenchikov, M. D. Prokofyev, V. T. Dolgikh*  
EFFECT OF LITHIUM CHLORIDE ON ENDOTHELIAL CELLS  
IN PATIENTS WITH SEVERE CONCOMITANT INJURY  
COMPLICATED BY SYSTEMIC INFLAMMATORY  
RESPONSE .....87

### Clinical Case

*Ya. V. Girsh, E. V. Sedova, A. A. Teplyakov*  
ACHONDROPLASIA: CASE OF LATE DIAGNOSIS .....92

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

В очередной раз приветствую вас и представляю 47-й выпуск нашего журнала. Для всех уже очевидно, что пандемия COVID-19 изменила мир и что это не первая но, увы, не последняя эпидемия, с которой нам придется столкнуться в будущем. В этих условиях государство заинтересовано в стабильном развитии экономической системы, положительной демографии, полноценной семье, в воспитании и образовании детей, поскольку каждый гражданин и его здоровье как составляющая этой системы имеет высокую ценность. Учитывая присутствие медицины в повседневной жизни человека, необходимость повышения значимости роли врача в обществе не вызывает сомнений. При этом важными качествами для достижения успеха должны оставаться профессионализм и морально-этический облик медицинского работника.

В содержание текущего выпуска журнала включены вопросы биоэтики, различных направлений фундаментальной и клинической медицины. В разделе «Клиническая медицина» коллегами из Москвы изучены и подробно описаны маркеры туберкулезной инфекции у детей; проанализированы тенденции прогрессирующего роста количества случаев внебольничной пневмонии и особенности ее диагностики в современных условиях (Сургут). Большой интерес для профессионального сообщества представляют результаты диагностики и лечения пневмонии, обусловленной COVID-19, у пациентов с хронической почечной недостаточностью (Москва). Педиатрами из Сургута представлены итоги сопоставления показателей физического развития детей и подростков этнических хантов, рожденных в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, с показателями детей пришлого населения и стандартами ВОЗ. Врачами из Белгорода и Киева описано перспективное направление использования комбинированной терапии у пациентов с кардиореспираторной патологией. В других оригинальных исследованиях рассмотрены вопросы течения многоплодной беременности при гестационном сахарном диабете (Сургут); представлены результаты формирования и функционирования постоянного сосудистого доступа у пациентов, находящихся на гемодиализе (Сургут). Завершает раздел описание редкого клинического случая успешного лечения остеобластокластомы у девочки 5 лет (Советский, Нижневартовск, Нефтекамск).

В разделе «Медико-биологические науки» представлены обзоры научной литературы, один из которых посвящен биомаркерам сепсиса (Омск), а вто-



рой – влиянию полифенолов и флавоноидов растительного сырья на течение беременности и ее исходы (Сургут). Здесь же опубликованы результаты эффективного лечения пролифераций кожи на фоне вируса папилломы человека с полным регрессом патологии (Ростов-на-Дону, Донецк); экспериментальные исследования гемостазконтролирующей активности и водного баланса легких в динамике экспериментальной ишемии мозга (Ижевск); описана оценка влияния хлорида лития на эндотелиоциты у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, осложненной системной воспалительной реакцией (Москва). Завершает номер описание клинического случая ахондроплазии у ребенка с поздней диагностикой заболевания (Сургут).

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,  
БУВО «Сургутский государственный университет»

# ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

М. А. Плеханова<sup>1</sup>, А. Н. Дакуко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Москва, Россия

<sup>2</sup> Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия

**Цель** – оценка прогностической ценности факторов риска развития туберкулезной инфекции. **Материал и методы.** Проспективно за период 2014–2018 гг. обследовано 310 детей с проявлениями и без проявлений туберкулезной инфекции. Проведено сравнение факторов риска развития туберкулеза, уже используемых на практике, с результатами предпринятого специфического исследования. **Результаты.** Установлена значимость медико-биологических факторов риска развития туберкулеза на этапе латентной туберкулезной инфекции, таких как перенесенная ветряная оспа, нарушение календаря профилактических прививок, наличие аллергических заболеваний, заболеваний органов дыхания – бронхиальной астмы и повторяющихся эпизодов ОРВИ.

**Ключевые слова:** дети, факторы риска развития туберкулеза, латентная туберкулезная инфекция, аллергические заболевания.

**Шифр специальности:** 14.01.08 Педиатрия;  
14.01.16 Фтизиатрия.

**Автор для переписки:** Плеханова Мария Александровна, e-mail: dina-plus@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Дети, инфицированные микобактериями туберкулеза (МБТ), формируют основную группу риска по туберкулезу (ТБ) [1]. Считается, что риск развития туберкулеза зависит от возраста ребенка, его окружения, социального статуса семьи, качества профилактических мероприятий, контакта с больным ТБ – одного из важнейших прогностических критериев развития ТБ у детей [2–5]. Оценка рисков и своевременное проведение профилактических мероприятий позволяют предупредить формирование ТБ у детей [2]. Анализ трех систематических обзоров, представленных

ВОЗ, позволил выделить ведущие группы факторов, формирующих высокий риск развития ТБ [6], однако дифференцированный подход к их оценке для определения рисков развития латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и заболевания ТБ отсутствует [1, 7–8]. Дополнительные исследования необходимы, чтобы выяснить, какие факторы являются ключевыми в реактивации ЛТИ и способствуют реализации рисков инфицирования.

**Цель** – оценка прогностической ценности факторов риска развития туберкулезной инфекции.

## ASSESSMENT OF PROGNOSTIC VALUE FOR TUBERCULOSIS RISK FACTORS IN CHILDREN

M. A. Plekhanova<sup>1</sup>, A. N. Dakuko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Antituberculosis Dispensary, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia

**The study aims** to assess the prognostic value of risk factors for tuberculosis infection. **Material and methods.** A total of 310 children with and without tuberculosis infection are prospectively examined. A comparison of the risk factors for the development of tuberculosis, already used in practice, with the results of a specific study, is carried out. **Results.** The significance of biomedical risk factors for the development of tuberculosis at the stage of latent tuberculosis infection, such as past chickenpox, untimely vaccination, the presence of allergic diseases, respiratory diseases (bronchial asthma), and recurrent episodes of viral respiratory infections, has been established.

**Keywords:** children, tuberculosis risk factors, latent tuberculosis infection, allergic diseases.

**Code:** 14.01.08 Pediatrics;  
14.01.16 Phthiology.

**Corresponding Author:** Mariya A. Plekhanova, e-mail: dina-plus@mail.ru

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Проспективное исследование проведено в 2014–2018 гг. Под наблюдением находились 310 пациентов в возрасте до 18 лет. Было сформировано три группы: группа «ТБ» – 110 детей с установленным ТБ; группа «ЛТИ» – 156 детей с ЛТИ, группа «НТ» – 44 ребенка, не инфицированных МБТ.

Критерии исключения: отказ пациента или законного представителя от дальнейшего участия в исследовании; возраст старше 18 лет.

Группы были сопоставимы по возрасту и половому признаку ( $p > 0,05$ ).

Группа «ТБ» формировалась после установления диагноза «туберкулез», который основывался на результатах комплексного обследования с учетом клинических, лабораторных, инструментальных и специфических иммунологических исследований. Основными формами туберкулеза были: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 41,8 % случаев ( $n = 46$ ); первичный туберкулезный комплекс – 34,5 % случаев ( $n = 38$ ); инфильтративный туберкулез легких – 20,9 % случаев ( $n = 23$ ). В большинстве случаев туберкулез был в фазе инфильтрации – 60,9 % случаев ( $n = 67$ ), кальцинации – 26,4 % случаев ( $n = 29$ ), реже – в фазе распада и обсеменения – 10,9 % случаев ( $n = 12$ ), уплотнения и рассасывания – 0,9 % случаев ( $n = 1$ ). Только в 12 случаях (10,9 %) было установлено бактериовыделение.

Группа «ЛТИ» формировалась по результатам специфической иммунодиагностики и исключения ТБ. Часть детей регистрировали в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции – 48,1 % случаев ( $n = 75$ ).

Группа «НТ» формировалась при исключении ЛТИ. В 47,7 % случаев ( $n = 21$ ) была установлена поствакцинальная аллергия (ПВА).

**Оценка вакцинации БЦЖ (бацилла Кальмета и Герена).** Основная часть детей группы «ТБ» была привита против туберкулеза – 98,2 % случаев ( $n = 108$ ). Также были вакцинированы и дети из группы «ЛТИ» – 99,4 % случаев ( $n = 155$ ). В группе «НТ» не привиты 8 (18,2 %) детей, основной причиной был отказ от вакцинации. Вакцинация считается результативной при наличии сформированного рубца на месте введения вакцины и реакции на туберкулин (проба Манту с 2 ТЕ) через год от момента введения БЦЖ или БЦЖ-М. Результативной вакцинация БЦЖ была у детей из группы «ТБ» – 28,7 % случаев ( $n = 31$ ), в большинстве случаев у детей из группы «ЛТИ» – 62,6 % случаев ( $n = 97$ ) и только у каждого четвертого ребенка в группе «НТ» – 25 % случаев ( $n = 9$ ).

Дополнительно всем детям были проведены специфические иммунологические исследования по определению уровня гамма-интерферона (ИФН- $\gamma$ ) в цельной крови, стимулированного туберкулином (ППД-Л) [9]. Результат оценивали в пг/мл и по индексу стимуляции (и.с.).

Для проведения статистического анализа были использованы программы OpenEpi версия 3 и Statistica 6.0. Определяли  $M \pm SEM$ , доверительный интервал с уровнем  $p = 0,95$  (95 % CI, или 95 % ДИ). Статистическую значимость различий оценивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона, статистически значимыми различия считали при  $p \leq 0,05$ . Оценивали чувствительность и специфичность диагностических тестов с 95 % ДИ (CI), а также коэффициенты риска

(RR – relative risk) и отношение шансов (ОШ, или OR). Теорема Байеса [10] применялась для оценки вероятности наличия ЛТИ или ТБ в конкретном симптомокомплексе для сравнения шансов или логарифмических отношений правдоподобия (L): если шанс конкретного симптома больше единицы, то данный симптом встречается чаще, чем в половине процентов случаев. Байесовская модель была использована в разработке модуля диагностической программы для обработки поступающей информации о пациентах с подозрением на ЛТИ.

Было получено разрешение этического комитета Омской государственной медицинской академии на проведение данного исследования (протокол от 10.10.2012 № 51) и добровольное информированное согласие законных представителей детей на участие в нем.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведены оценка и расчет коэффициентов риска (RR) следующих важных факторов риска развития ТБ [3, 5, 8, 11]: жилищно-бытовых условий (неудовлетворительные – RR 12,53), образования родителей (среднее – RR 2,877), социального статуса семьи (неполная – RR 3,359; малообеспеченная – RR 7,942; многодетная – RR 5,247), наличия вредных привычек в семье (курение – RR 1,790). К основному риску отнесли злоупотребление в семье алкоголем и употребление наркотиков (RR 34,04). При оценке факторов учитывали также статус ребенка (неорганизованный – RR 1,513).

На этапе инфицирования МБТ социальные факторы, например занятость родителей (отсутствие постоянной работы у отца – RR 1,618, и у матери – RR 1,015), малозначимы. Анализ данных биологического анамнеза позволил выделить дополнительные факторы риска (табл. 1).

Кроме того, согласно анализу данных (табл. 1) установлено, что до рождения ребенка (антенатальный период) риски были обусловлены состоянием здоровья матери и наличием вредных привычек, таких как курение, злоупотребление алкоголем и употребление внутривенных наркотиков (героин), что также отмечено в работе А. М. Крюковой [11]. Ранее исследователями были выделены такие факторы риска развития ТБ, как возраст и экстрагенитальные заболевания матери [5, 11]. Эти условия рассматривались в качестве факторов риска инфицирования МБТ и по результатам нашего исследования. У детей группы «ЛТИ» в антенатальном периоде развития чаще регистрировали такие факторы, как возраст матери до 18 и старше 25 лет и перенесенные во время беременности острые вирусные инфекции.

Преждевременные, запоздалые или затяжные роды (RR 1,357 и RR 1,081, соответственно) как факторы риска развития ТБ и инфицирования МБТ (в интранатальном периоде) регистрировали как в группе «ТБ», так и в группе «ЛТИ». Оперативные роды достоверно чаще регистрировали в группе «ЛТИ» ( $p = 0,005$ ), что позволило рассматривать их как возможный фактор риска. Отягощенный по ТБ наследственный анамнез был значим для обеих групп («ТБ» – RR 8,036, «ЛТИ» – RR 3,385).

Данные анализа раннего постнатального периода позволили выделить факторы риска, представленные в табл. 2.

Результаты антенатального и интранатального периодов развития детей в группах сравнения

Данные биологического анамнеза	ТБ, n = 105	ЛТИ, n = 156	НТ, n = 44	RR <sub>ТБ-ЛТИ</sub> 95 % CI	Критерий $\chi^2_{ТБ-ЛТИ}$ P	RR <sub>ЛТИ-НТ</sub> 95 % CI	Критерий $\chi^2_{ЛТИ-НТ}$ P
	abc (%)	abc (%)	abc (%)				
Возраст матери младше 18 лет и старше 25 лет	52 (49,5)	107 (68,6)	21 (47,7)	0,722; 0,579–0,900	9,582; 0,001	1,437; 1,036–1,993	6,483; 0,005
Вредные привычки матери:	24 (22,9)	5 (3,2)	2 (4,5)	7,131; 2,810–18,100	24,54; < 0,0000004	0,705; 0,142–3,511	0,183; 0,335
-курение	8 (33,4) n = 24	3 (60) n = 5	2 (100) n = 2	-	-	-	-
-злоупотребление алкоголем	11 (45,8) n = 24	1 (20) n = 5	0				
-употребление наркотиков	5(20,8) n = 24	1(20) n = 5	0				
Наличие хронических заболеваний (экстрагенитальных) у матери	62 (59)	98 (62,8)	32 (72,7)	0,940; 0,770–1,148	0,377; 0,270	0,864; 0,695–1,074	1,481; 0,112
Патология течения беременности: -токсикозы, угроза прерывания	62 (59)	88 (56,4)	34 (77,3)	1,047; 0,848–1,292	0,179; 0,336	0,730; 0,591–0,902	6,279; 0,006
- анемия	17 (16,2)	20 (12,8)	11 (25)	1,263; 0,695–2,295	0,586; 0,222	0,513; 0,266–0,988	3,887; 0,024
-инфекции (во время беременности):	19 (18,1)	60 (38,5)	11 (25)	0,471; 0,299–0,779 (хр. инф 3,467; 1,376– 8,732)	12,33; 0,0002 (7,983; 0,002)	1,538; 0,889–2,664 (остр. инф 1,692; 0,909– 3,150)	2,716; 0,049 (3,19; 0,037)
ОРВИ	5	53	9				
ВГС	1	4	2				
ВИЧ	3	0	-				
сифилис	4	0	-				
туберкулез	6	1	-				
ВПЧ		1					
ветряная оспа							
Патология в период родов (преждевременные, запоздалые, затяжные)	21 (20)	23 (14,7)	6 (13,6)	1,357; 0,793–2,322	1,237; 0,134	1,081; 0,470–2,489	0,034; 0,427
Оперативные роды: -кесарево сечение	11 (10,5)	21 (13,5)	0	0,778; 0,392–1,546	0,520; 0,235	«неопределенный»	6,618; 0,005
Наследственность по туберкулезу: -отягощена	68 (61,8) n = 110	12 (7,7)	1 (2,3)	8,036; 4,576–14,110	89,87; < 0,0000001	3,385; 0,453–25,320	1,659; 0,099

Результаты раннего постнатального периода развития детей в группах сравнения

Данные биологического анамнеза	ТБ, n = 110	ЛТИ, n = 156	НТ, n = 44	RR <sub>ТБ-ЛТИ</sub> <sup>*</sup> 95 % CI	Критерий $\chi^2_{ТБ-ЛТИ}$ P	RR <sub>ЛТИ-НТ</sub> <sup>*</sup> 95 % CI	Критерий $\chi^2_{ЛТИ-НТ}$ P
	абс (%)	абс (%)	абс (%)				
Состояние здоровья новорожденного: патология при рождении	56 (50,9)	98 (62,8)	32 (72,7)	0,810; 0,651–1,009	3,755; 0,026	0,864; 0,695–1,074	1,481; 0,112
Недоношенность:	14 (12,7)	9 (5,8)	3 (6,8)	2,206; 0,990–4,915	3,954; 0,023	0,846; 0,239–2,992	0,067; 0,398
Аномалии развития	9 (8,2)	15 (9,6)	1 (2,3)	0,851; 0,386–1,874	0,162; 0,344	4,231; 0,575–31,151	2,514; 0,056
При рождении масса тела до 2 500 г	11 (10)	9 (5,8)	1 (2,3)	1,733; 0,744–4,041	1,661; 0,099	2,538; 0,331–19,49	0,883; 0,174
Раннее начало кормления искусственным питанием	58 (52,7)	40 (25,6)	11 (25)	2,056; 1,493–2,833	20,34; 0,000003	1,026; 0,576–1,827	0,007; 0,466
Перенесенные ОРВИ до 1 года	25 (22,7)	62 (39,7)	12 (27,3)	0,572; 0,389–0,849	8,487; 0,002	1,457; 0,867–2,451	2,29; 0,065
Дефицитные состояния до 1 года (ЖДА, рахит, хронические расстройства питания)	15 (13,6)	27 (17,3)	8 (18,2)	0,788; 0,440–1,410	0,654; 0,209	0,952; 0,466–1,945	0,018; 0,446
Физическое и нервно-психическое развитие к 1 году жизни с задержкой	11 (10)	8 (5,1)	1 (2,3)	1,95; 0,811–4,689	2,308; 0,064	2,256; 0,290–17,560	0,651; 0,210
Профилактические прививки по индивид. графику	30 (27,3)	47 (32,2) n = 146	4(11,1) n = 36	0,847; 0,576–1,246	0,722; 0,198	3,219; 1,244–8,999	77,7; 0,003
Вакцинация: - БЦЖ	96 (88,9) n = 108	149 (96,1) n = 155	33 (91,7) n = 36	0,925; 0,859–0,996	5,233; 0,011	1,049; 0,946–1,163	1,296; 0,128
- БЦЖ-М	12 (11,1) n = 108	6 (3,9) n = 155	3 (8,3) n = 36	2,87; 1,112–7,412	5,233; 0,011	0,465; 0,122–1,770	1,296; 0,128
Результативность вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М): Рубец 4–10 мм	77 (71,3) n = 108	107 (69) n = 155	23 (63,9) n = 36	1,033; 0,881–1,211	0,155; 0,347	1,081; 0,827–1,412	0,356; 0,276
Инfiltrат 5 и >мм (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л)	31 (28,7) n = 108	97 (62,6) n = 155	9 (25) n = 36	0,459; 0,333–0,632	29,24; < 0,0000001	2,503; 1,403–4,465	16,71; 0,00002
Низкая результативность вакцинации БЦЖ или БЦЖ-М	77 (71,3) n = 108	58(37,4) n = 155	27(75) n = 36	1,905; 1,505–2,413	29,24; < 0,0000001	0,499; 0,378–0,659	16,71; 0,00002
Детские инфекции	57 (51,8)	80 (51,3)	8 (18,2)	1,010; 0,798–1,280	0,007; 0,466	2,821; 1,480–5,377	15,26; 0,00005
Отягощенный аллергологический анамнез	16 (14,5)	67 (42,9)	12 (27,3)	0,339; 0,208–0,552	24,24; 0,0000004	1,575; 0,941–2,636	3,529; 0,030
5 и более эпизодов ОРВИ в год	21 (19,1)	41 (26,3)	10 (22,7)	0,726; 0,456–1,151	1,866; 0,086	1,156; 0,632–2,117	0,228; 0,316

В настоящее время факторы, обуславливающие неблагоприятный биологический анамнез в постнатальном периоде, не связывают с возможным риском развития ТБ у детей [1]. Ранее в единичных исследованиях обращали внимание на формирование риска при регистрации таких факторов, как недоношенность, низкая масса тела при рождении [5, 11], искусственное вскармливание [11]. В нашем исследовании (табл. 2) среди детей группы «ТБ» выделено несколько факторов, связанных с риском развития ТБ: недоношенность (RR 2,206); низкая масса тела (до 2 500 г) при рождении (RR 1,733); физическая и нервно-психическая задержка развития к году (RR 1,95); ранний переход на искусственное вскармливание (RR 2,056). При этом частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), оцениваемые как фактор риска развития ТБ [1, 11–13], у детей в группе «ТБ» менее значимы (RR 0,726), однако установлена связь ОРВИ с риском развития ЛТИ (RR 1,516). Для детей группы «ЛТИ» в качестве возможных факторов риска установлены перенесенные детские инфекции (RR 2,821) и отягощенный аллергологический анамнез (RR 1,575).

При оценке профилактических прививок установлено, что наличие нарушений календаря могло повлиять на развитие у детей ЛТИ (RR 3,219). Отсутствие [1, 14] или снижение эффективности вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) [3, 14] принято рассматривать в качестве специфического фактора риска развития ТБ. Нами также установлена низкая результативность вакцинации БЦЖ (БЦЖ-М) (RR 1,905) и иммунизации вакциной БЦЖ-М (RR 2,87) у детей из группы «ТБ». При этом отмечена прямая связь вакцинации БЦЖ-М с отягощенным интранатальным и ранним постнатальным периодами.

Дополнительно установлено, что в формировании риска развития ТБ важную роль играла различная соматическая патология. В ее структуре у детей группы «ТБ» были выделены: некоторые инфекционные заболевания (RR 2,836), заболевания крови (RR 1,335), эндокринные заболевания (RR 1,985), заболевания желудочно-кишечного тракта (RR 1,722) и пороки развития без малых аномалий развития сердца (МАРС) (RR 2,836). Также данная патология была значима у детей группы «ЛТИ». У детей группы «ЛТИ» отметили значимость патологии респираторного тракта (RR 3,173) с исключением из анализа случаев ОРВИ. С одинаковой частотой ( $p = 0,767$ ) регистрировали поражения лор-органов (хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин (ГНМ), аденоиды) у детей группы «ТБ» – 14,5 % случаев ( $n = 16$ ) и «ЛТИ» – 16,7 % случаев ( $n = 26$ ). При этом только у пациентов с ЛТИ были установлены случаи бронхиальной астмы – 8,3 % случаев ( $n = 13$ ) и аллергического ринита – 12,2 % случаев ( $n = 19$ ). Ранее отмечалось, что наличие аллергических заболеваний связано с высоким риском формирования ТБ, однако по результатам нашего исследования их значимость не выявлена. Учитывая связь аллергических заболеваний респираторного тракта со снижением местного иммунитета [15], возможно рассматривать их в качестве дополнительного фактора риска на этапе инфицирования МБТ.

Эпидемиологические факторы считаются основными факторами развития риска ТБ [1–3, 11, 14], в частности контакт по ТБ. В нашем исследовании наличие семейного контакта с больным ТБ создавало наиболее высокий риск (RR 8,332). Возможный риск формирова-

ния ТБ у детей (RR 2,955) отмечен также при пропуске «виража туберкулиновых проб».

Среди факторов риска развития ТБ у детей учитывается возраст, причем наибольший риск – среди детей раннего возраста [1]. В нашем исследовании установлено, что высокий риск развития ТБ отмечен у детей до трех лет (RR 1,2), инфицированных МБТ.

Ранжирование факторов риска для ЛТИ позволило установить 20 основных признаков (табл. 3).

На этапе развития ЛТИ чаще регистрировались признаки, характеризующие неблагополучный биологический анамнез в разные периоды развития ребенка. Поэтому, с одной стороны, данные результаты можно было бы рассматривать как факторы, влияющие на системный и местный иммунитет и способствующие реализации инфицирования МБТ, с другой – инфицирование МБТ выступает как неизбежный этап формирования специфического иммунитета в условиях напряженной эпидемиологической ситуации по ТБ в регионе.

Таким образом, по результатам проведенного исследования для развития ТБ у детей с ЛТИ сохранили значимость социальные факторы риска как ведущие. Среди эпидемиологических факторов риска выделили пропуск «виража туберкулиновых проб» и инфицирование МБТ в раннем возрасте, но отметили сохранение и важность такого фактора высокого риска, как контакт с больным ТБ. Среди медико-биологических факторов подтверждены: сохранение активности хронических инфекций у матери во время беременности, иммунизация вакциной БЦЖ-М (как отражение отягощенного биологического анамнеза), задержка физического и нервно-психического развития ребенка к первому году жизни. Кроме того, исследованием установлена значимость следующих факторов: наличия вредных привычек у матери во время беременности; низкой результативности вакцинации против ТБ; отсутствия грудного вскармливания; недоношенности и низкой массы тела при рождении (менее 2 500 г); наличия патологии в период родов и сопутствующей соматической патологии. Однако соматическая патология и частые простудные и аллергические заболевания не подтверждены в качестве ведущих рисков развития ТБ.

Учитывая, что факторы риска развития ЛТИ ранее не были выделены, нами впервые отмечена необходимость разделения рисков на разных этапах развития туберкулезной инфекции. На основании оценки медико-социальных и клиничко-анамнестических данных, в том числе результатов специфического иммунологического исследования, был рассчитан с использованием теоремы Байеса риск развития ЛТИ у детей групп «ЛТИ» и «НТ».

Среди факторов, характерных для периода ЛТИ, установлены следующие признаки: женский пол (53,33 %); социально-сохранная семья (90,0 %); формирование рубца 4 мм и более после БЦЖ или БЦЖ-М (73,33 %); развитие патологии на первом году жизни (70,0 %) с частой регистрацией ОРВИ (60,0 %). Последний фактор реализовался и после года и был связан с отягощенным аллергологическим анамнезом (63,33 %) и перенесенными детскими инфекциями, в частности ветряной оспой (53,33 %). Среди специфических тестов при ЛТИ чаще регистрировали положительные реакции на туберкулин как в тесте *in vivo* (95,0 %), так и *in vitro* (86,67 %).

**Ранжирование факторов риска по их значимости для латентной туберкулезной инфекции у детей**

Признак (фактор риска)	ОШ <sub>ТБ-ЛТИ</sub>	Ранг
детские инфекции (ветряная оспа)	4,737	1
патология при рождении: аномалии развития	4,574	2
врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99)	4,357	3
профилактические прививки по индивидуальному графику	4,273	4
болезни органов дыхания (J00–J99), исключены случаи ОРВИ	4,054	5
наследственность по туберкулезу:отягощена	3,583	6
болезни мочеполовой системы (N00–N99)	3,262	7
болезни органов пищеварения (K00–K93)	2,990	8
болезни глаза и его придаточного аппарата (H00–H59)	2,912	9
болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00–M99)	2,737	10
при рождении масса тела до 2 500 г	2,633	11
возраст матери младше 18 лет и старше 25 лет	2,392	12
физическое и нервно-психическое развитие к 1 году жизни с задержкой	2,324	13
острые инфекции (ОРВИ) у матери во время беременности	2,059	14
отягощенный аллергологический анамнез	2,007	15
перенесенные ОРВИ до 1 года	1,759	16
занятость отца: не работает	1,718	17
оперативные роды: кесарево сечение	1,606	18
болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90)	1,424	19
5 и более эпизодов ОРВИ в год (группа детей с рекуррентными заболеваниями)	1,212	20

Значимыми признаками у детей из группы «ЛТИ» являлись: масса тела при рождении до 2 500 г (L = 3,000); дефицитные состояния до 1 года (L = 2,000); анемия (L = 1,333); аллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей (L = 4,000); хронические заболевания (L = 2,200); нарушения физического развития (дефицит массы тела) (L = 1,250); установленный контакт с больным ТБ (L = 2,000) и положительная реакция на диаскинтест (L = 2,667).

При ранжировании выбрано 10 признаков с наиболее высокими показателями, диагностически значимыми для оценки риска развития ЛТИ:

- ранг 1 (L = 6,500) – результаты теста *in vitro* по определению ИФН –  $\gamma$  с ППД – Л (и.с. > 3,9);
- ранг 2 – аллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей (L = 4,000);
- ранг 3 – результаты пробы Манту (положительная реакция на 2 ТЕ ППД – Л) (L = 3,167);
- ранг 4 – регистрация эпизодов ОРВИ на первом году жизни (L = 3,000);
- ранг 5 – масса тела при рождении до 2 500 г (L = 3,000);

- ранг 6 – положительная реакция пробы с диаскинтестом (L = 2,667);
- ранг 7 – возраст 6 лет и старше (L = 2,400);
- ранг 8 – хронические заболевания, в том числе респираторного тракта (L = 2,200);
- ранг 9 – дефицитные состояния на первом году жизни (рахит, анемия, гипотрофия) (L = 2,000);
- ранг 10 – контакт с больным ТБ (L = 2,000).

Комплексная оценка заявленных признаков позволила сформировать модуль диагностической программы по оценке риска развития ЛТИ. Проведенный ROC-анализ (ROC – receiver operating characteristic) позволил определить чувствительность и специфичность данного модуля (рис.).

Точка разделения по данным ROC-анализа для модуля программы – 15 %, что позволило рассматривать ее в качестве расчетного порогового уровня принятия решения. При расчете показателя более 15 % высока вероятность инфицирования МБТ, пациентам может быть рекомендована консультация специалиста. Была установлена высокая чувствительность (98,8 %) и специфичность (97,1 %) разработанного мо-

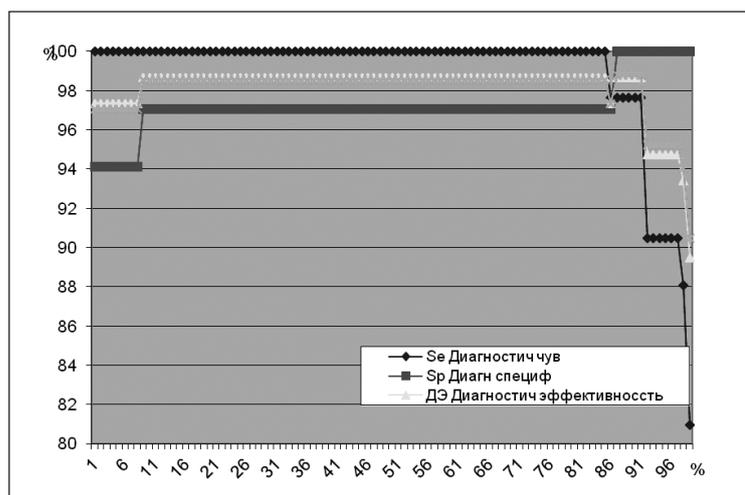


Рис. ROC-анализ расчетного порогового уровня принятия решения для модуля диагностической программы

дуля программы по выявлению риска развития ЛТИ у детей.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях туберкулез остается социально-значимым заболеванием. Для этапа ЛТИ значимы такие медико-биологические факторы, как перенесенная ветряная оспа (риск выше в 3 раза), нарушение календаря профилактических прививок (в 3 раза), аллергические заболевания (в 1,5 раза), заболевания органов дыхания (в 3 раза), частые ОРВИ (в 1,5 раза).

С учетом установленных предикторов ЛТИ разработан высокоинформативный модуль программы по

выявлению риска развития ЛТИ, что позволило рекомендовать его включение в практику педиатра для своевременного проведения профилактических мероприятий на этапе выявления туберкулезной инфекции.

Для снижения риска развития ЛТИ в качестве профилактических мероприятий рекомендованы: сохранение грудного вскармливания; иммунизация по календарю профилактических прививок, включая вакцинацию против ветряной оспы; санация хронических очагов инфекции; профилактика аллергических заболеваний и респираторных вирусных инфекций.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М. : Здоровье человека, 2015. 36 с.
2. Поддубная Л. В. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семей с высокой эпидемиологической опасностью по туберкулезу : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2007. 42 с.
3. Русских Н. Ю. Факторы риска развития туберкулеза и особенности клинического течения заболевания у детей и подростков из социально-дезадаптированных семей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 30 с.
4. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих : постановление Правительства РФ от 01.12.2004 № 715. URL: <http://www.referent.ru/1/68092> (дата обращения: 20.10.2020).
5. Ким А. Г. Современные эпидемиологические и организационные проблемы туберкулезной инфекции у детей в условиях мегаполиса : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 17 с.
6. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева : ВОЗ, 2015. 40 с.
7. Кушнир С. М., Бекетова А. А., Антонова Л. К. Факторы риска заболевания туберкулезом у детей дошкольного возраста с латентной туберкулезной инфекцией // Тихоокеан. мед. журнал. 2011. № 1. С. 54–56.

### REFERENCES

1. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoi tuberkuleznoi infektsii u detei. Moscow: Zdorove cheloveka, 2015. 36 p. (In Russian).
2. Poddubnaia L. V. Tuberkuleznaia infektsiia u detei i podrostkov iz semei s vysokoi epidemiologicheskoi opasnostiu po tuberkulezu : Extended abstract of Doctoral Dissertation (Medicine). Novosibirsk, 2007. 42 p. (In Russian).
3. Russkikh N. Yu. Faktory riska razvitiia tuberkuleza i osobennosti klinicheskogo techeniia zabolevaniia u detei i podrostkov iz sotsialno-dezadaptirovannykh semei : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2008. 30 p. (In Russian).
4. Ob utverzhdenii perechnia sotsialno znachimyykh zabolevanii i perechnia zabolevanii, predstavliaiushchikh opasnost dlia okruzhaiushchikh : postanovlenie Pravitelstva RF ot 01.12.2004 No. 715. URL: <http://www.referent.ru/1/68092> (accessed: 20.10.2020). (In Russian).
5. Kim A. G. Sovremennye epidemiologicheskie i organizatsionnye problemy tuberkuleznoi infektsii u detei v usloviakh megapolisa: Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Saint Petersburg, 2005. 17 p. (In Russian).
6. Rukovodstvo po vedeniiu patsientov s latentnoi tuberkuleznoi infektsiei. Geneva : VOZ, 2015. 40 p. (In Russian).
7. Kushnir S. M., Beketova A. A., Antonova L. K. Faktory riska zabolevaniya tuberkulezom u detei doshkolnogo vozrasta

8. Овсянкина Е. С., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю., Хохлова Ю. Ю., Бородин Н. Н. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 10. С. 20–23.
9. Плеханова М. А., Пацула Ю. И., Аксенова В. А., Кривцова Л. А., Лунин В. Г., Ткачук А. П., Гинцбург А. Л. Способ оценки активности туберкулезной инфекции у детей и подростков. Патент РФ на изобретение № 2586279, 10.06.2016. Бюл. № 16. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2586279> (дата обращения: 31.10.2019).
10. Ластед Л. Введение в проблему принятия решений в медицине. М.: Мир, 1971. 282 с.
11. Крюкова А. М. Факторы риска развития локальных форм туберкулеза у детей в крупном промышленном центре: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 18 с.
12. Кулакова Н. В., Лозовская М. Э. Лечение неспецифической патологии в условиях детского туберкулезного санатория // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. № 1–2. С. 118–119.
13. Белова Е. В., Стаханов В. А. Комплексная диагностика туберкулеза у длительно и часто болеющих детей с оценкой ряда показателей иммунитета // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. № 1–2. С. 112–113.
14. Касимцева О. В., Овсянкина Е. С. Способ оценки эпидемической опасности очага туберкулезной инфекции для контактных детей и подростков. Патент РФ на изобретение № 2307594, 10.10.2007. Бюл. № 28. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2307594> (дата обращения: 31.10.2020).
15. Совалкин В. И., Алтынова Е. И., Нестерова К. И., Ломброзо А. В. Роль изучения факторов местного иммунитета при патологии дыхательных путей // Фундамент. исследования. 2011. № 10–1. С. 151–154.
- s latentnoi tuberkuleznoi infektsiei // Tikhookean. med. zhurnal. 2011. No. 1. P. 54–56. (In Russian).
8. Ovsiankina E. S., Yukhimenko N. V., Petrakova I. Yu., Khokhlova Yu. Yu., Borodina N. N. Faktory riska razvitiia tuberkuleza u detei pri nalichii i otsustvii kontakta s bolnym tuberkulezom // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014. No. 10. P. 20–23. (In Russian).
9. Plekhanova M. A., Patsula Yu. I., Aksenova V. A., Krivtsova L. A., Lunin V. G., Tkachuk A. P., Gintsburg A. L. A method for assessing the activity of tuberculosis infection in children and adolescents. The Russian Federation patent for invention No. 2586279, 10.06.2016. Bul. No. 16. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2586279> (accessed: 31.10.2019). (In Russian).
10. Lasted L. Vvedenie v problemu priniatiia reshenii v meditsine. Moscow: Mir, 1971. 282 p. (In Russian).
11. Kryukova A. M. Faktory riska razvitiia lokalnykh form tuberkuleza u detei v krupnom promyshlennom tsentre: Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2008. 18 p. (In Russian).
12. Kulakova N. V., Lozovskaya M. E. Lechenie nespetsificheskoi patologii v usloviyakh detskogo tuberkuleznogo sanatoriya // Tuberkulez i sotsialno znachimye zabolevaniya. 2014. No. 1–2. P. 118–119. (In Russian).
13. Belova E. V., Stakhanov V. A. Kompleksnaia diagnostika tuberkuleza u dlitelno i chasto boleiushchikh detei s otsenkoi riada pokazatelei immuniteta // Tuberkulez i sotsialno znachimye zabolevaniya. 2014. No. 1–2. P. 112–113. (In Russian).
14. Kasimtseva O. V., Ovsyanina E. S. A method for assessing the epidemic danger of a focus of tuberculosis infection for contact children and adolescents. The Russian Federation patent for invention No. 2307594, 10.10.2007. Bul. No. 28. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2307594> (accessed: 31.10.2020). (In Russian).
15. Sovalkin V. I., Altynova E. I., Nesterova K. I., Lombrozo A. V. Rol izuchenii faktorov mestnogo immuniteta pri patologii dykhatelnykh putei // Fundament. issledovaniia. 2011. No. 10–1. P. 151–154. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Плеханова Мария Александровна** – доктор медицинских наук, Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0003-1687-7598.

E-mail: dina-plus@mail.ru

**Дакуко Анастасия Николаевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ДПО, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: doc-man85@mail.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Mariya A. Plekhanova** – Doctor of Sciences (Medicine), Moscow Regional Antituberculosis Dispensary, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0003-1687-7598.

E-mail: dina-plus@mail.ru

**Anastasiya N. Dakuko** – Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor, Department of Pediatrics of the Additional Professional Education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: doc-man85@mail.ru

## ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

П. А. Савш<sup>1,2</sup>, Д. Р. Закиров<sup>2</sup>, А. Р. Саитов<sup>2</sup>, О. Л. Арямкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

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

**Цель** – изучение клинико-эпидемиологической и этиологической характеристики внебольничной пневмонии у лиц, проживающих на территории Ханты-Мансийского округа – Югры, на этапе стационарного оказания медицинской помощи. **Материал и методы.** Методом сплошной выборки проведен проспективный анализ стационарной заболеваемости пневмонией за 2011–2020 гг. в Сургутской окружной клинической больнице (СОКБ), ее показатели сопоставлены с официальной статистикой в стране и регионе. Анализ этиологических факторов развития и тяжести госпитальных случаев позволяет формировать группы риска по заболеваемости пневмонией и планировать профилактические мероприятия, в том числе вакцинопрофилактику. **Результаты.** На пневмонию, преимущественно внебольничную, приходится 1,3 % случаев среди всех стационарных больных и 2,8 % случаев – среди пациентов терапевтического отделения СОКБ. В период реперофилирования и разворачивания коек для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией в этом многопрофильном стационаре количество пролеченных больных с SARS-CoV-2 составило 26,9 %. Возрастание количества случаев как бактериальной пневмонии, так и пневмонии, осложнившей грипп, характеризуется прогрессивными темпами увеличения частоты случаев, требующих госпитализации. В этиологии внебольничной пневмонии важную роль играет бактериальная, вирусная и грибковая флора, а поражение легких при SARS-CoV-2 характеризуется сложностью и стадийностью патогенеза: от «цитокинового шторма» до вирусных и вирусно-бактериальных поражений не только паренхимы легких, но и плевры. Летальный исход при внебольничной пневмонии у больных SARS-CoV-2 наступает в 3,54 раза чаще, чем у больных пневмонией другой этиологии – 8,51 % против 2,4 % ( $p = 0,0000$ ).

**Ключевые слова:** пневмония, заболеваемость, этиология, летальный исход.

**Шифр специальности:** 14.01.04 Внутренние болезни.

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

## COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA UNDER CURRENT CONDITIONS

P. A. Savsh<sup>1,2</sup>, D. R. Zakirov<sup>2</sup>, A. R. Saitov<sup>2</sup>, O. L. Aryamkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

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

**The study aims** to investigate the clinical, epidemiological, and etiological characteristics of community-acquired pneumonia at inpatient healthcare delivery in persons living on the territory of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra. **Material and methods.** A prospective analysis of hospital pneumonia morbidity in 2011–2020 by the method of continuous sampling of cases in the Surgut Regional Clinical Hospital is carried out. The data is also compared with the parameters of the official incidence of pneumonia in the country and the region. Evaluation of the etiology and outcomes of pneumonia allows forming risk groups for its development and plan preventive measures, including vaccine prophylaxis. **Results.** Pneumonia, mainly community-acquired, accounts for 1.3% of cases of all hospital patients and 2.8 % of cases of patients of a therapeutic profile. During the fight against the novel coronavirus infection in this Clinical Hospital, 26.9% of patients with SARS-CoV-2 were treated. The dynamics of the frequency of occurrence of both bacterial pneumonia and pneumonia complicating influenza is characterized by a progressive rate of increase in the frequency of cases requiring inpatient admission. Bacterial, viral, and fungal flora play their role in the etiology of community-acquired pneumonia, whereas lung lesions in SARS-CoV-2 infection are characterized by the complexity and staging of pathogenesis: from a cytokine storm to viral and viral-bacterial lesions of not only the lung parenchyma but also pleura. The fatal outcome of community-acquired pneumonia in patients with SARS-CoV-2 occurs 3.54 times more often than in patients with pneumonia of a different etiology (8.51% versus 2.4% ( $p = 0.0000$ )).

**Keywords:** pneumonia, morbidity, etiology, fatal outcome.

**Code:** 14.01.04 Internal Diseases.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

За последние десятилетия ситуация по целому ряду заболеваний характеризуется изменением эпидемиологических параметров, полиморфизмом клиники, течения и исходов. Особую проблему представляет внебольничная пневмония (ВП), заболеваемость которой с 1985 г., по данным официальной статистики, в течение 30 лет сохранялась ежегодно на одном уровне: 350–500 случаев в перерасчете на 100 000 населения [1–3].

Вместе с тем эпидемии гриппа и ОРЗ во всех странах мира, а также формирование антибиотикорезистентности изменили эпидемиологическую ситуацию и течение ВП [2]. С 2011 г. ВП введена в формы официальной отчетности на основании диагноза по МКБ-10 в классе X «Болезни органов дыхания» под шифрами J12–J18 включительно, в том числе J12 «Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках» [1–2]. Данные клинико-эпидемиологического анализа как компонента доказательной медицины позволяют не только оценить истинную заболеваемость ВП, но и уточнить ее долю в общей структуре заболеваемости пневмонией. В нашей стране с 2014 по 2017 г. регистрируется прогрессивный тренд роста доли ВП на 10 % (в 1,09 раз) [3]. Проведение клинико-эпидемиологического анализа является неотъемлемой частью обоснования актуальности выбранного научного направления, нацеленного на решение важнейших проблем и задач клинической медицины и практического здравоохранения [4–5]. Значимость в этом ряду ВП определяется и тем, что 12 ноября назначен государственно-частным партнерством «Каждое дыхание на счету» (The Every Breath Counts) ежегодным Всемирным днем борьбы с пневмонией (World Pneumonia Day 2020). Особого внимания требуют проблемы ВП и патологии легких у населения, проживающего на Крайнем Севере и в местности, приравненной к районам Крайнего Севера [6–7].

**Цель** – изучение клинико-эпидемиологической и этиологической характеристики внебольничной пневмонии у лиц, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, на этапе стационарного оказания медицинской помощи.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Методом сплошной выборки проведен проспективный анализ стационарной заболеваемости пневмонией среди больных, пролеченных в терапевтическом отделении БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» за 10-летний период – с 2011 по 2020 г. Для объективной оценки ситуации по заболеваемости пневмонией изучены данные официальных статистических отчетов, представляемых в ФГБУ «Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора», за 7-летний период (2011–2017 гг.) [8]. Проанализированы официальные годовые отчетные формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 14 «Сведения о деятельности стационара». Изучены госпитальные случаи пневмонии у больных СОКБ, пролеченных в соответствии с шифрами J12–J18 и U07.1–U07.2 МКБ-10. Также оценивали частоту встречаемости пневмонии у всех стационарных пациентов СОКБ, ее этиологическую структуру и исходы (смерть). Внебольничная пневмония под шифром J12 «Вирусная пневмония, не классифицированная в других ру-

бриках» оценивалась отдельно от пневмонии группы больных гриппом (J09–J11), поскольку развившаяся на его фоне пневмония шифровалась или как его осложнение, или под шифром J14. Частота госпитальных случаев в СОКБ и анализ шифров МКБ-10, отражающих тяжесть течения гриппа, показали, что с марта 2020 г. эпидемия SARS-CoV-2 внесла свои коррективы в поражении легких не только развитием «цитокинового шторма» с тромбоэмболическими осложнениями, но и формированием вирусно-бактериальной и бактериальной пневмонии. В этой связи проведена оценка заболеваемости и исходов пневмонии вирусной этиологии среди госпитализированных в СОКБ больных. Полученные данные обработаны статистически, определены тенденции заболеваемости пневмонией с учетом этиологической группы и исходов. Диагноз «пневмония» устанавливали по клинико-лабораторным и инструментальным параметрам в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и действующими на момент включения в исследование национальными клиническими рекомендациями, а этиологию заболевания – лабораторными методами: микробиологическим, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), исследованиями мокроты, назофарингеальных смывов, смывов бронхов. Применялись параметрический и непараметрический методы статистической обработки пакета Statistica 10.0.

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

Согласие на публикацию статьи от организаций получено.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате анализа официальных статистических отчетов клинико-эпидемиологических параметров заболеваемости пневмонией в РФ, Уральском федеральном округе (УрФО), Тюменской области (ТО) и Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО-Югра) установлено превалирование средневзвешенного (среднемноголетнего) показателя заболеваемости пневмонией: среди населения УрФО по сравнению с РФ – в 1,1 раза, с ТО – в 1,04 раза, с ХМАО-Югрой – в 1,03 раза (рис. 1).

Как видно из данных рис. 1, эпидемиологическая ситуация в ХМАО-Югре идентична уровню РФ – 445,3 и 445,6 соответственно. Наибольшая заболеваемость пневмонией зафиксирована в УрФО – 489 случаев на 100 000 населения.

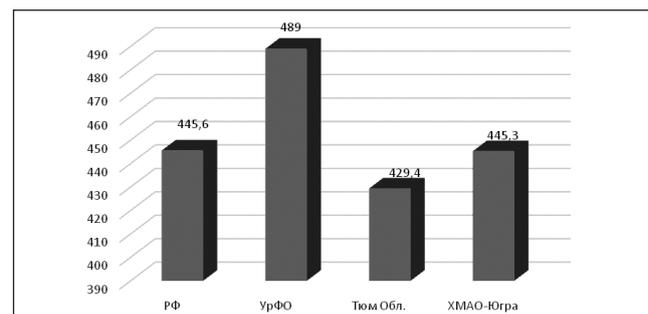


Рис. 1. Показатели среднеежегодных параметров заболеваемости пневмонией за 2011–2017 гг. (в пересчете на 100 000 населения)

При оценке госпитальных случаев пневмонии в ХМАО-Югре за 10-летний период эпидемиологической ситуации (2011–2020 гг.) установлено, что было пролечено всего 303 349 больных, 142 673 – больных терапевтического профиля и 3 968 – больных пневмонией, преимущественно внебольничной. Таким образом, на пневмонию приходится 1,3 % среди всех случаев госпитализации и 2,8 % среди всех случаев стационарных больных с терапевтической патологией.

В 2011–2019 гг. коморбидная терапевтическая патология занимала половину случаев в структуре госпитализированных больных. В 2020 г. отмечено снижение показателя госпитализаций пациентов с терапевтической патологией и увеличение количества пациентов с вирусом SARS-CoV-2, с которым был госпитализирован каждый четвертый больной (8 498 из 31 626 – 26,9 %) (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости числа госпитальных случаев пневмонии в ХМАО-Югре

Наименование показателя	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Всего пролечено больных	27 908	28 197	29 189	28 422	30 335	31 906	31 706	31 661	32 399	31 626
Пролечено больных терапевтического профиля, n/%	12 446 /44,7	13 149 /46,6	14 589 /49,9	14 174 /49,9	15 051 /49,6	15 699 /49,2	16 018 /50,5	15 385 /48,6	15 363 /47,4	10 799 /34,1
Преимущественно внебольничная пневмония (J12–J18), n/%	353 /2,8	322 /2,44	322 /2,2	314 /2,2	345 /2,3	385 /2,4	332 /2,0	514 /3,3	454 /2,9	627 /5,8

На долю коморбидной терапевтической патологии в многопрофильном стационаре СОКБ ежегодно приходится от 44,7 до 50,5 % случаев, из них на пневмонии – от 2,2 до 5,8 % случаев, с ростом этого показателя в 2020 г. (табл. 2, рис. 2).

Среднемноголетний показатель госпитальной пневмонии составил 396,8 случаев, или 2,83 % от стационарных больных терапевтического профиля.

Неблагоприятное течение пневмонии все чаще заставляет изучать различные аспекты данного заболевания. Изменение эпидемиологической обстановки за последние десятилетия может быть объяснено рядом объективных причин: развитием антибиотикорезистентности и увеличением количества респираторных инфекций верхних дыхательных путей, в первую очередь гриппа, ОРЗ и коронавирусных инфекций, которые приводят к повышению заболеваемости ВП, изменяют ее этиологию и механизмы течения и тяжесть патологии, что закономерно повышает частоту летальных исходов [1, 7].

Считается, что ежегодно регистрируемый в нашей стране сезонный грипп относительно редко осложняется пневмонией. Вместе с тем представленные данные демонстрируют тенденцию увеличения из года в год госпитализаций с ВП на фоне гриппа (табл. 2).

Рост доли таких случаев ВП с 2011 по 2015 г. (1-й период) и с 2016 по 2020 г. (2-й период) увеличился в 3,9 раз. Сравнение числа случаев гриппа и пневмонии 1-го и 2-го периодов показывает увеличение количества осложнений гриппа в виде ВП с 99 %-й вероятностью: 117 из 144 051 против 724 из 159 298 ( $\chi^2 \times 2 = 377,9$ ;  $p = 0,0000$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости в СОКБ стационарных случаев гриппа и пневмонии, SARS-CoV-2-инфекции

№	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Грипп и пневмония (J09–J11) (n)	54	-	58	5	-	131	139	205	147	102
SARS-CoV-2 (U07.1–U07.2) (n)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8 498
Доля (%)	0,2	-	0,2	0,02	-	0,4	0,4	0,6	0,45	0,32/26,9

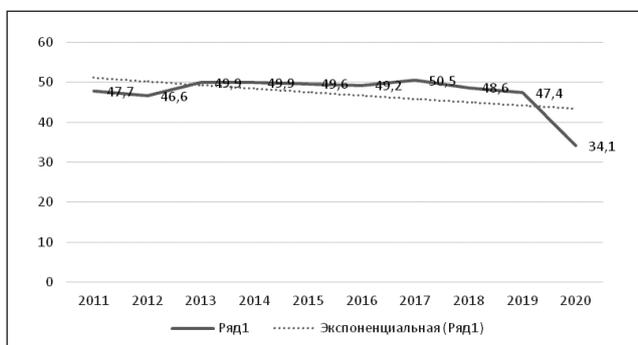


Рис. 2. Доля терапевтической патологии в многопрофильном стационаре СОКБ (%)

Полученные данные отражают эпидемиологические сведения до репрофилирования терапевтического отделения СОКБ для лечения больных SARS-CoV-2 с марта 2020 г., что позволяет оценить истинную госпитальную заболеваемость пневмонией.

Даже после перепрофилирования терапевтического отделения СОКБ в противоковидный госпиталь грипп осложнился пневмонией в 102 случаях, что составило 0,32 % от 31 626 стационарных случаев в 2020 г.

«...Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease-2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2» [9]. Противоэпидемические мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в России «проводятся в соответствии с приказом Минздрава России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» [9].

Объявленные ВОЗ и Правительством Российской Федерации меры внесли коррективы в работу медицинских учреждений страны. СОКБ с марта по декабрь 2020 г. приняла на стационарное лечение 8 498 из 31 626 больных с новой коронавирусной инфекцией, что составило 26,9 %, или более четверти всех госпитальных случаев (табл. 1, 2).

При изучении этиологии пневмонии установлено, что более чем в половине случаев произвести забор мокроты на бактериологическое исследование не представлялось возможным. Лишь 61,4 % больных пневмонией проведен микробиологический анализ, который не позволил в 67,4 % случаев идентифицировать возбудителей. У 32,6 % пациентов с позитивными микробиологическими параметрами в 2/3 случаев (78,4 %) верифицирована бактериальная флора, а в каждом пятом тесте (21,6 %) в мокроте диагностирована бактериально-грибковая либо грибковая флора.

По данным анализа, этиология пневмонии имела следующие характеристики: вирусный и бактериально-вирусный генез заболевания; анализ методом ПЦР верифицировал в 2016 г. преимущественно серотипы гриппа А–H1N1, H3N2, а с марта 2020 г. – SARS-CoV-2. Микробиологическим методом верифицирована бактериальная флора. Чаще всего выделялись *Str. Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, грамотрицательная флора, в том числе в ассоциациях, грибковая флора и бактериально-вирусные ассоциации, что согласуется с данными литературы [1, 2, 7].

Низкий процент идентификации бактериальной флоры может быть объяснен рядом факторов: применением больными антибиотиков на догоспитальном этапе; малым количеством отделяемой мокроты и наличием примесей содержимого ротовой полости в представляемом на бактериологическое исследование материале. Считается, что примерно для трети случаев этиологию пневмонии установить не представляется возможным [10].

С 19 марта 2020 г. SARS-CoV-2-инфекцию верифицируют методом ПЦР, а клинический диагноз устанавливают в совокупности с эпидемиологическим анамнезом, клинической картиной и параметрами компьютерной томографии в полном соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и временными клиническими рекомендациями, актуальными на соответствующий период времени.

Динамика госпитальной заболеваемости пневмонией характеризуется прогрессивными темпами частоты ее встречаемости в структуре терапевтической патологии (табл. 1). Пневмония встречается в каждом 34–35-м случае, составляя 2,8 % от терапевтической госпитальной заболеваемости. Рост случаев пневмонии с 2011 по 2015 г. (1-й период) и с 2016 по 2020 г. (2-й период) увеличился с 99 %-й вероятностью, или в 2,35 раза: 1 656 из 43 814 против 2 312 из 73 264 ( $\chi^2 2 \times 2 = 30,2$ ;  $p = 0,0000$ ) в двух периодах госпитальной заболеваемости соответственно (табл. 1, рис. 3). Увеличение частоты встречаемости пневмонии в СОКБ наглядно демонстрирует перспективная линия тренда (рис. 3).

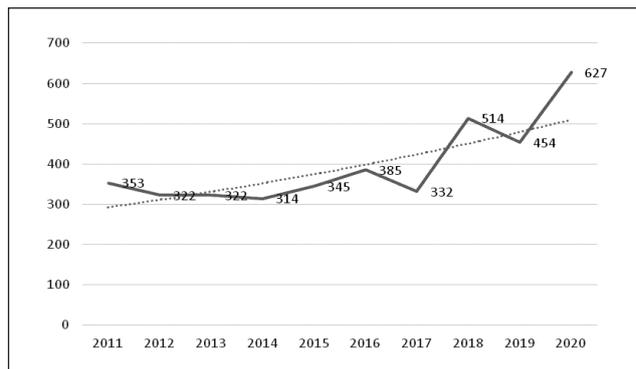


Рис. 3. Встречаемость пневмонии в СОКБ (в абсолютных числах)

За 10-летний период увеличения количества случаев пневмонии показатели демонстрируют увеличение числа осложнений, способствующих летальному исходу (рис. 4). По официальным данным, за 10 лет в многопрофильном стационаре СОКБ пролечено 3 968 больных с диагнозом «пневмония», преимущественно внебольничная, из них каждый 11–12-й (8,5 %) пациент имел тяжелую форму, закончившуюся летальным исходом. Не вполне объяснимы выявленные факты относительно большого числа грибковых пассажей мокроты и увеличения госпитальной летальности от пневмонии.

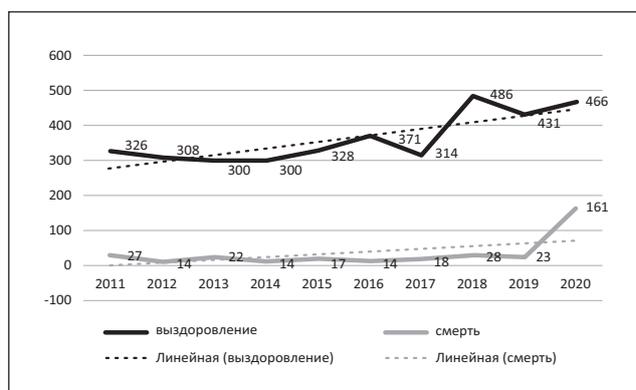


Рис. 4. Динамика течения и исходы госпитальных случаев пневмонии в СОКБ (в абсолютных числах)

Вероятно, до объявленной пандемии COVID-19, при которой преобладают поражения легких, случаи пневмонии у госпитализированных пациентов и увеличение числа летальных исходов требуют особого

внимания и расследования причинно-следственных связей.

Анализ динамики течения в СОКБ 8 498 госпитальных случаев больных с инфекцией COVID-19 установил следующие результаты лечения: выписаны из стационара – 8 292 пациента; скончались от пневмонии, развившейся на фоне данной инфекции и ее осложнений – 206 (2,4 %) пациентов (преимущественно от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), дыхательной недостаточности (ДН), сепсиса и развившегося на фоне инфекции «цитокинового шторма») (рис. 5).

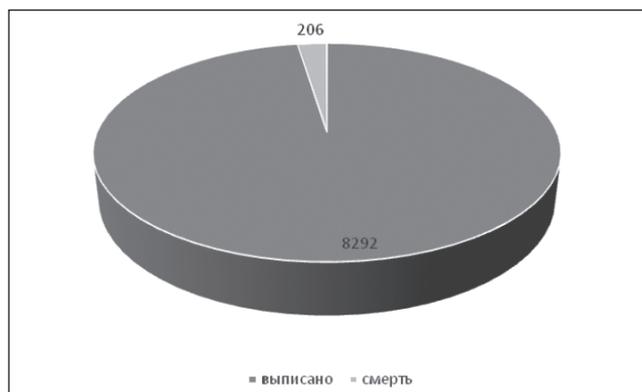


Рис. 5. Динамика течения и исходы госпитальных случаев SARS-CoV-2-инфекции (в абсолютных числах)

Показатель смертности от новой коронавирусной инфекции в 2020 г. в России, согласно официальным данным Росстата, составил 162,4 тысячи больных, т. е. SARS-CoV-2-инфекция привела к гибели каждого 42-го госпитализированного больного.

В результате проведенного частотного анализа данных СОКБ установлено, что с 99 %-й вероятностью чаще гибнут больные с пневмонией, в первую очередь – внебольничной бактериальной генеза. Количество летальных исходов от пневмонии за 10 лет наблюдения и от SARS-CoV-2 за 10-месячный период составило 338 из 3 968 против 206 из 8 498 соответственно ( $\chi^2 2 \times 2 = 214,8$ ;  $p = 0,0000$ ). Дальнейшие наблюдения за больными с новой коронавирусной инфекцией позволят оценить все клинико-эпидемиологические параметры и разработать программы профилактики

ее распространения и развития осложнений, что может предотвратить негативные последствия, в том числе снижение демографических показателей.

При сложном механизме поражения органов дыхания у больных с COVID-19 изменения в легких соответствуют: «шоковому легкому» с тромбами ветвей легочной артерии, реже с тромбоэмболией легочной артерии из различных источников; вирусному поражению легких – идентичному вторичному гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (в экссудативную фазу воспаления); наложениям фибрина с развитием облитерирующего бронхолита и организующейся сливной пневмонии (в пролиферативную фазу); присоединению бактериальной суперинфекции с развитием бактериальной очаговой, сливной, долевого пневмонии и фибринозно-гнойного плеврита. «В отличие от, например, гриппа, для COVID-19 не характерен трахеобронхит с яркой воспалительной гиперемией. В большинстве наблюдений слизистая оболочка бледная, без явных повреждений, с точечными кровоизлияниями при ДВС-синдроме» [11].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам анализа данных за 10-летний период в СОКБ каждый 77-й больной госпитализирован по поводу преимущественно внебольничной пневмонии (1,3 % от всех пролеченных, или каждый 34–35-й (2,83 %) больной терапевтического профиля). За 10-месячный период 2020 г. в СОКБ пролечен каждый четвертый госпитализированный больной (26,9 %) с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, при которой заболеваемость пневмонией характеризуется прогрессивными темпами роста, приводящими к госпитализации больных в 3,9 раза чаще ( $p = 0,0000$ ), чем при осложнениях гриппа. Этиология ВП представлена преимущественно бактериальной, реже смешанной с вирусной и грибковой флорой, среди которой верифицируются чаще всего серотипы гриппа A–H1N1, H3N2, Str. Pneumoniae, Haemophilus influenza, Mycoplasma pneumonia, Staphylococcus aureus, грамотрицательная флора. Неблагоприятное течение ВП и новой инфекции COVID-19 с летальным исходом развилось в каждом 11–12-м (8,5 %) случае пневмонии неспецифического генеза и в каждом 42-м (2,4 %) случае сложного поражения легких ( $p = 0,0000$ ) соответственно.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Респираторная медицина : рук. В 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина ; 2-е изд., перераб. и доп. М. : ЛитТерра, 2017. Т. 2. 544 с.
2. Внебольничная пневмония : клинич. рек. Рос. респиратор. общество и Межрегион. ассоциация по клинич. микробиологии и антимикроб. химиотерапии ; утверждены МЗ РФ. 2018. С. 88. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 21.02.21).
3. Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Демина Ю. В., Омариев З. М. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 2. С. 43–48. DOI 10.24411/2305-3496-2019-12005.

### REFERENCES

1. Respiratornaia meditsina : ruk. V 3 t. / Ed. A. G. Chuchalin ; 2nd ed., revised. Moscow : LitTerra, 2017. Vol. 2. 544 p. (In Russian).
2. Vnebolnichnaya pnevmoniya : klinich. rek. Ros. respirator. obshchestvo i Mezhrefion. assotsiatsiia po klinich. mikrobiologii i antimikrob. khimioterapii ; utverzhdeny MZ RF. 2018. P. 88. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (accessed: 21.02.21). (In Russian).
3. Popova A. Yu., Ezhlova E. B., Demina Yu. V., Omariev Z. M. Epidemiologiya i profilaktika vnebolnichnykh pnevmonii // Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2019. Vol. 8, No. 2. P. 43–48. DOI 10.24411/2305-3496-2019-12005. (In Russian).

4. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. 345 с.
5. Черкасский Б. Л. Клиническая эпидемиология и доказательная // Эпидемиология и инфекцион. болезни. 2006. № 3. С. 5–8.
6. Верижникова Л. Н., Арямкина О. Л., Терентьева Н. Н. Соматическая патология у жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры // Бюл. сиб. медицины. 2020. № 19. С. 13–19. DOI 10.20538/1682-0363-2020-2-13-19.
7. Карпин В. А., Шувалова О. И. Этиологический портрет пневмонии XXI века // Материалы науч. конф. ГНИИ «Нацразвитие», г. Санкт-Петербург: сб. избран. ст. СПб., 2020. С. 125–128.
8. Александрова Г. А. Рос. стат. ежегодник-2018. М., 2018: 694 с. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 21.01.2021).
9. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): времен. метод. рек. Версия 10. (08.02.2021). М., 2021. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/> (дата обращения: 23.02.2021).
10. Пневмония // Популяр. мед. б-ка. URL: <http://www.altmedical.ru/p/pnevmoniy.htm> (дата обращения: 25.02.2021).
11. Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М., Черняев А. Л., Мишнев О. Д., Крупнов Н. М., Калинин Д. В. Патологическая анатомия COVID-19: атлас / под общ. ред. О. В. Зайратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 140 с.
4. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Klinicheskaya epidemiologiya: osnovy dokazatelnoi meditsiny / per. s angl. Moscow: Media Sfera, 1998. 345 p. (In Russian).
5. Cherkasskii B. L. Klinicheskaya epidemiologiya i dokazatelnaia // Epidemiologiya i infektsion. bolezni. 2006. No. 3. P. 5–8. (In Russian).
6. Verzhnikova L. N., Aryamkina O. L., Terentyeva N. N. Somatic Pathology in Residents of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra // Bulletin of Siberian Medicine. 2020. No. 19. P. 13–19. DOI 10.20538/1682-0363-2020-2-13-19. (In Russian).
7. Karpin V. A. Shuvalova O. I. Etiologicheskii portret pnevmonii XXI veka // Materials of the scientific conference GNII “Natsrazvitie”, Saint Petersburg: collection of articles. Saint Petersburg, 2020. P. 125–128. (In Russian).
8. Aleksandrova G. A. Ros. stat. ezhegodnik-2018. Moscow, 2018: 694 p. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/> (accessed: 21.01.2021). (In Russian).
9. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): vremen. metod. rek. Versiia 10. (08.02.2021). Moscow, 2021. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/> (accessed: 23.02.2021). (In Russian).
10. Pnevmonii // Populiar. med. b-ka. URL: <http://www.altmedical.ru/p/pnevmoniy.htm> (accessed: 25.02.2021). (In Russian).
11. Zairatyants O. V., Camsonova M. V., Mikhaleva L. M., Chernyaev A. L., Mishnev O. D., Krupnov N. M., Kalinin D. V. Patologicheskaya anatomiya COVID-19: atlas / Ed. O. V. Zairatyants. Moscow: GBU “NIIOZMM DZM”, 2020. 140 p. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Савш Павел Александрович** – соискатель кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; заведующий отделением скорой медицинской помощи, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

E-mail: [laufer1985@mail.ru](mailto:laufer1985@mail.ru)

**Закиров Данила Рашитович** – аспирант кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

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

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

E-mail: [noghay\\_05@bk.ru](mailto:noghay_05@bk.ru)

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

E-mail: [AOL56@yandex.ru](mailto:AOL56@yandex.ru)

**ABOUT THE AUTHORS**

**Pavel A. Savsh** – Candidate, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; Head, Emergency Medicine Department, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: [laufer1985@mail.ru](mailto:laufer1985@mail.ru)

**Danila R. Zakirov** – Postgraduate, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

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

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

E-mail: [noghay\\_05@bk.ru](mailto:noghay_05@bk.ru)

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

E-mail: [AOL56@yandex.ru](mailto:AOL56@yandex.ru)

# КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ПРИ ПНЕВМОНИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ COVID-19, У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В. В. Паршин<sup>1</sup>, М. А. Лысенко<sup>1,2</sup>, Э. Э. Бережная<sup>1</sup>, Д. А. Лежнев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва, Россия

**Цель** – по данным компьютерной томографии органов грудной клетки оценить признаки и объем поражения легких у больных с пневмонией, обусловленной COVID-19, протекающей на фоне терминальной хронической почечной недостаточности и без заболевания почек. **Материал и методы.** В группе больных с пневмонией на фоне терминальной хронической почечной недостаточности состояло 53 человека, в группе без заболевания почек – 59 человек. Несмотря на адекватную терапию, все больные умерли. Выполненная аутопсия подтвердила наличие пневмонии, обусловленной COVID-19. Средний возраст больных –  $68,40 \pm 14,63$  года. Компьютерная томография легких выполнена всем 112 больным за  $2,12 \pm 0,94$  дня до смерти. **Результаты.** Летальный исход у больных с пневмонией, обусловленной COVID-19, длительно страдающих хронической почечной недостаточностью, наступал при объеме поражения легких, равном  $40,64 \pm 18,50$  % с колебаниями от 3 до 69 %. Среди больных без заболевания почек объем поражения легких составил  $56,63 \pm 19,17$  %, ( $p < 0,05$ ) с колебаниями от 18 до 94 %. По данным компьютерной томографии легких в обеих группах три признака изменений по типу «матовое стекло» (ground-glass opacification, GGO), «булыжная мостовая» (crazy-paving) и «консолидация» (consolidation), условно относящихся к основным, наблюдали у всех 100,0 % пациентов. Частота остальных признаков (воздушная бронхограмма, утолщение плевры, плеврит, лимфаденопатия, ателектазы, локальная эмфизема, узелки, ретикуляция, кальцификаты, фиброз, бронхоэктазы, отек легких) колебалась в диапазоне 2–73 %. Статистически значимого различия в частоте признаков в обеих группах не установлено. Наиболее частой локализацией пневмонии в обеих группах являлись нижние (94,4 %) и задние (98,2 %) отделы легких. Процент выраженности в легких основных признаков оказался достоверно меньшим среди больных, длительно страдавших терминальной хронической почечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** компьютерная томография органов грудной клетки, пневмония, COVID-19, КТ-семиотика, терминальная хроническая почечная недостаточность, объем поражения легких.

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

**Автор для переписки:** Паршин Василий Владимирович, e-mail: vasilii\_parshin@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в значительном проценте случаев сопровождается поражением легких различной степени тяжести [1–3]. При компьютерной томографии (КТ) помимо собственно выявления признаков пневмонии большое значение имеет оценка объема поражения легочной ткани, выполняемая по определенным диагностическим шкалам [4]. Несмотря на адекватную терапию, лечебные мероприятия не всегда заканчиваются выздоровлением, поэтому появился целый ряд исследований, посвященных разработке прогностических критериев при развитии летального исхода у пациентов [5]. Особое внимание уделяется диагностике и лечению больных с COVID-19 и коморбидными состояниями: гипертонической болезнью; сердечно-сосудистыми заболеваниями; хроническими болезнями легких; терминальной хронической почечной

недостаточностью (ТХПН) [6–11]. При сочетанной патологии отмечен худший прогноз выздоровления [12]. Известно, что у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе, происходит снижение врожденного и приобретенного иммунитета, что может отразиться на течении пневмонии [13–14]. В отечественной литературе работ о состоянии легких у больных COVID-19 в сочетании с ТХПН не найдено, а в единичных зарубежных публикациях на эту тему основное внимание уделяется общеклиническим проблемам [15]. Таким образом, вопросы КТ-диагностики поражения легких у больных с ТХПН остаются неизученными. По распоряжению департамента здравоохранения г. Москвы клиническая больница № 52 была перепрофилирована для работы в условиях пандемии с больными пневмонией, вызванной COVID-19. Концентрация больных с COVID-19 позволила сформировать две группы па-

циентов: основную (больные с пневмонией, обусловленной COVID-19, длительно страдающие ТХПН) и контрольную (больные с COVID-19 без патологии почек).

**Цель** – по данным компьютерной томографии органов грудной клетки оценить признаки и объем поражения легких у больных с пневмонией, обусловленной COVID-19, протекающей на фоне терминальной хронической почечной недостаточности и без заболевания почек.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом ретроспективного анализа послужили клиничко-диагностические и патологоанатомические данные 112 человек с пневмонией, вызванной COVID-19, имевшей клиническое и гистологическое подтверждение. Коронавирусная (COVID-19) пневмония у всех пациентов была подтверждена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также гистологическими данными. КТ органов грудной клетки (ОГК) проведена в промежутке от 1 до 4 дней до летального исхода (в среднем  $2,85 \pm 0,94$  дня).

Для выполнения КТ легких использовали мультиспиральный компьютерный томограф Aquilion Prime (Toshiba, Япония) с толщиной среза 0,5 мм, питч фактор – 1,368. Длительность процедуры не превышала 20 секунд. Укладка предусматривала положение больного лежа на спине с поднятыми руками, исследование проводилось без контрастного усиления, с последующей реконструкцией изображений.

Обработка изображений осуществлялась на рабочей станции в стандартном программном обеспечении с использованием мультипараметрического

пакета MultiVox, который являлся вспомогательным. Он позволял количественно оценить группу критериев: суммарный объем поражения обоих легких, правого и левого легкого отдельно; объем пораженной ткани за счет трех отдельных признаков (по типу «матовое стекло», «булыжная мостовая» и «консолидация»). Показатели имели количественное и процентное выражение.

Аутопсия выполнена всем умершим по общепринятой технологии. Для гистологического анализа забирались участки из легкого, почек, головного мозга и пр.

Средний возраст больных составил  $68,40 \pm 14,63$  года; больных до 65 лет – 41 (36,6 %), старше 65 лет – 71 (63,4 %) человек; мужского пола – 65 (58,0 %), женского – 47 (42,0 %) человек.

Пациенты разделены на две группы:

- основная группа (53 человека) – больные пневмонией, обусловленной COVID-19, в сочетании с ТХПН. Количество женщин – 22 (41,5 %), мужчин – 31 (58,5 %). Средний возраст пациентов –  $66,7 \pm 14,06$  года, женщин –  $71,68 \pm 6,43$ , мужчин –  $63,19 \pm 16,81$  года. Пациенты до 65 лет – 20 (37,7 %) человек, старше 65 лет – 33 (62,3 %) человека. Всем больным с ТХПН проводили программный гемодиализ со средней продолжительностью  $4,11 \pm 3,83$  года, диапазон от 1 года до 22 лет;

- контрольная группа (59 человек) – больные пневмонией, обусловленной COVID-19, без ТХПН. Количество женщин – 25 (42,4 %), мужчин – 34 (57,6 %) человек. Средний возраст –  $69,92 \pm 15,08$  года; женщин –  $74,88 \pm 14,09$ , мужчин –  $66,26 \pm 14,93$  года. Паци-

## CHEST CT SCAN FOR COVID-19-RELATED PNEUMONIA IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

V. V. Parshin<sup>1</sup>, M. A. Lysenko<sup>1,2</sup>, E. E. Berezhnaia<sup>1</sup>, D. A. Lezhnev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**The study aims** to evaluate the signs and extent of lung damage in patients with pneumonia affected by COVID-19, associated with end-stage renal disease (ESRD) and without kidney disease, according to the data of computed tomography (CT) of the chest organs. **Material and methods.** The group of patients with pneumonia and ESRD had 53 people and the group without kidney disease consisted of 59 people. Despite the appropriate treatment, all patients died. The autopsy confirmed the presence of pneumonia caused by COVID-19. The average age of the patients was  $68.40 \pm 14.63$  years. All 112 patients had chest CT 2.12  $\pm$  0.94 days before death. **Results.** The lethal outcome in patients with pneumonia caused by COVID-19 and long-term ESRD occurred when the extent of the lung damage equaled  $40.64 \pm 18.50\%$  with fluctuations from 3 to 69%. Among the patients without kidney disease, the extent of lung damage was  $56.63 \pm 19.17\%$ , ( $p < 0.05$ ) with fluctuations from 18 to 94%. According to CT data the ground-glass opacification, crazy-paving, and consolidation signs were observed in 100.0% of patients in both groups. These signs were referred to as the main ones for the purposes of the study. The frequency of other signs such as air bronchogram, pleural thickening, pleurisy, lymphadenopathy, atelectasis, local emphysema, nodules, reticulation, calcifications, fibrosis, bronchiectasis, and pulmonary edema ranged from 2 to 73%. There was no statistically significant difference in the frequency of the signs in both groups. The most frequent locations of pneumonia were the lower (94.4%) and posterior (98.2%) parts of the lungs, regardless of the group observed. The percentage of the severity of the main signs in the lungs was significantly lower among the patients with long-term ESRD.

**Keywords:** computed tomography (CT) of chest organs, pneumonia, COVID-19, CT semiotics, end-stage renal disease (ESRD), extent of lung damage.

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

**Corresponding Author:** Vasiliy V. Parshin, e-mail: vasilii\_parshin@mail.ru

енты до 65 лет – 21 (35,6%), старше 65 лет – 38 (64,4%) человек.

Статистическая обработка базы первичных данных проведена в программе SPSS Statistics-17, рассчитаны средние и стандартные отклонения. Для количественных данных оценен непараметрический критерий Манна – Уитни, для качественных –  $\chi^2$  Пирсона. Группы сопоставимы по количеству больных, количеству в них женщин и мужчин, по возрасту (критерий Манна – Уитни: 0,212, 0,927 и 0,815 соответственно).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

КТ-признаки и локализация пневмонии, обусловленной COVID-19, на фоне ТХПН и без заболевания по-

чек. КТ ОГК, выполненная в промежутке от 1 до 4 (2,85 ± 0,94) дней до летального исхода, позволила выявить для обеих групп по 15 рентгенологических признаков. Все они по степени выраженности сгруппированы в три подгруппы. Признаки по типу «матовое стекло», «булыжная мостовая», «консолидация», отнесенные к первой подгруппе, наблюдали в 100 % выполненных КТ. Ко второй подгруппе отнесли признаки, частота которых колебалась от 15 до 70 %: «воздушная бронхограмма», утолщение плевры, плеврит, ателектазы. В третью подгруппу КТ-признаков с частотой от 2 до 11 % вошли: ретикуляция, кальцификаты, фиброз, бронхоэктазы, отек легких. В табл. 1 и на рис. 1 представлена попарная частота признаков в двух группах и критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Таблица 1

**КТ-признаки и их локализация у больных COVID-19 на фоне терминальной хронической почечной недостаточности и без заболеваний почек**

№	КТ-параметры, признаки	COVID-19 и ТХПН (n = 53)	COVID-19 без ТХПН (n = 59)	Критерий $\chi^2$ Пирсона	p
		абс. (%)	абс. (%)		
1	«Матовое стекло»	53 (100)	59 (100)	не рассчитывали, признаки встречались в 100 %	
2	«Булыжная мостовая»	53 (100)	59 (100)		
3	«Консолидация»	53 (100)	59 (100)		
4	«Воздушная бронхограмма»	39 (73,5)	46 (77,96)	0,588	> 0,05
5	Утолщение плевры	38 (71,69)	38 (64,40)	0,409	> 0,05
6	Плеврит	24 (45,28)	25 (42,37)	0,757	> 0,05
7	Лимфаденопатия	11 (20,75)	9 (15,55)	0,448	> 0,05
8	Ателектазы	11 (20,75)	8 (13,55)	0,311	> 0,05
9	Локальная эмфизема	11 (20,75)	10 (16,94)	0,606	> 0,05
10	Узелки	11 (20,75)	17 (28,81)	0,325	> 0,05
11	Ретикуляция	10 (18,86)	8 (13,55)	0,445	> 0,05
12	Кальцификаты	8 (15,09)	7 (11,86)	0,616	> 0,05
13	Фиброз	3 (5,66)	2 (3,38)	0,561	> 0,05
14	Бронхоэктазы	2 (3,77)	2 (3,38)	0,623	> 0,05
15	Отек легких	1 (1,88)	4 (6,77)	0,211	> 0,05
<b>Локализация изменений в легких</b>					
1	Верхние отделы	44 (81,48)	47 (79,7)	0,649	> 0,05
2	Средние отделы	47 (87,03)	49 (83,1)	0,582	> 0,05
3	Нижние отделы	51 (94,44)	59 (100)	0,064	> 0,05
4	Передние отделы	41 (75,92)	44 (74,6)	0,913	> 0,05
5	Задние отделы	53 (98,14)	58 (98,3)	0,939	> 0,05

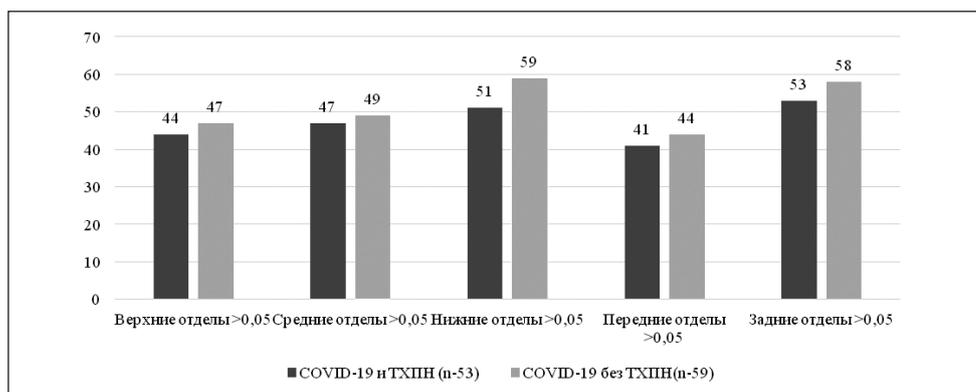


Рис. 1. Локализация изменений в легких у больных COVID-19 на фоне терминальной хронической почечной недостаточности и без заболеваний почек (абс. значения)

Частота признаков в обеих группах не имела статистически значимого различия. Иными словами, при пневмонии, обусловленной COVID-19, на фоне ТХПН и без заболеваний почек набор рентгенологических признаков был один и тот же. В то же время степень их выраженности имела осо-

бенности, которые отражались на объеме поражения легких.

На рис. 2–4 представлены КТ-изображения легких, выполненные за  $2,8 \pm 0,95$  дней до летального исхода у больных COVID-19 на фоне ТХПН и без заболеваний почек.



а



б

Рис. 2. КТ ОГК, изменения по типу «матовое стекло»:

- а) КТ легких, аксиальная плоскость, выполнена за 4 дня до летального исхода. ТХПН, программный гемодиализ в течение 7 лет. Отмечается умеренное повышение плотности легочной ткани за счет интерстициальной инфильтрации, утолщения межальвеолярных перегородок и частичного замещения альвеол. Изменения по типу «матовое стекло» с поражением 5 % легкого определяются в нижних отделах левого легкого;
- б) КТ легких, аксиальная плоскость, выполнена за 3 дня до летального исхода. ТХПН нет. Отмечается повышение плотности легочной ткани за счет интерстициальной инфильтрации, утолщения межальвеолярных перегородок и частичного замещения альвеол. Изменения по типу «матовое стекло» с поражением более 50 % легких определяются в обоих легких



а



б

Рис. 3. КТ ОГК, изменения по типу «матовое стекло» и «булыжная мостовая»:

- а) КТ легких, аксиальная плоскость, выполнена за 4 дня до летального исхода. ТХПН, программный гемодиализ в течение 5 лет. В левом легком отмечается сочетание изменений по типу «матовое стекло» с утолщенными междольковыми перегородками. Видимость сосудов и стенок бронхов в области уплотнения сохранена. Поражено не более 8 % легких по типу «булыжная мостовая»;
- б) КТ легких, аксиальная плоскость, выполнена за 4 дня до летального исхода. ТХПН нет. В обоих легких отмечается сочетание изменений по типу «матовое стекло» с утолщенными междольковыми перегородками. Видимость сосудов и стенок бронхов в области уплотнения сохранена. Поражено более 80 % легких по типу «булыжная мостовая»

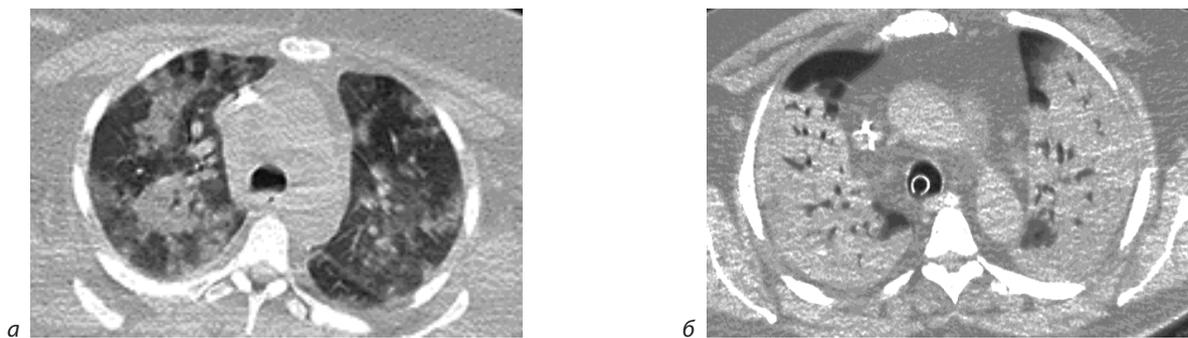


Рис. 4. КТ ОГК, изменения по типу «консолидация»:

- а) КТ легких, аксиальная плоскость, выполнена за 3 дня до летального исхода, ТХПН, программный гемодиализ в течение 1 года. В обоих легких определяются области уплотнения неправильной формы за счет тотального заполнения альвеол субстратом, что является показателем прогрессирования заболевания с поражением легких по типу «консолидация» не более 15 %;
- б) КТ легких, аксиальная плоскость, выполнена за 4 дня до летального исхода. ТХПН нет. В обоих легких определяются массивные области уплотнения неправильной формы с поражением более 80 % легких по типу «консолидация»

**Преимущественная локализация пневмонии, вызванной COVID-19, в обеих группах наблюдения.** Учитывая проведение анализа ретроспективного материала, локализация по долям и сегментам легких не рассматривалась, так как для этого требовалось проведение дополнительных исследований. Локализация оценивалась во фронтальной и в сагиттальной плоскостях. Во фронтальной плоскости легкие делили на верхний, средний и нижний отделы. В сагиттальной плоскости легкие делили на передние и задние отделы. Это позволяло связать КТ-данные с результатами аускультации легких.

Установлено, что по результатам КТ в основной и контрольной группах наблюдения оба легких вовлекались в воспалительный процесс в 100,0 % случаев. При сравнении частоты поражения верхних и нижних отделов легких разница в основной группе составила 13,0 %, в контрольной – 20,3 %, т. е. нижние отделы легких вовлечены в воспаление в большей степени. Значимого различия в локализации изменений между группами не выявлено (табл. 1). Частота поражения передних отделов легких по сравнению с задними оказалась на 22–23 % меньше. Клинически именно в этих отделах в большей степени выслушивались влажные хрипы.

Таким образом, среди больных, длительно страдающих ТХПН и без заболеваний почек, наблюдаются од-

нотипные КТ-признаки, частота которых не отличается статистической значимостью показателей. Отделы легких больных в обеих группах поражаются в равной степени. Статистически чаще выявляется поражение нижних и задних отделов, которое отличается от поражения верхних и передних отделов в обеих группах.

**Объем поражения легких по данным КТ-исследования.** Объем поражения легких оценивали по трем показателям: в процентах от общего объема легочной ткани; за счет признаков по типу «матовое стекло», «бульжная мостовая», «консолидация»; по шкале КТ.

Установлено, что за  $2,8 \pm 0,95$  дня до летального исхода среди 53 больных основной группы с пневмонией, обусловленной COVID-19, в сочетании с ТХПН объем поражения легких по данным КТ составил  $40,64 \pm 18,50$  % с колебаниями 3–69 %. В контрольной группе аналогичный показатель составил  $56,63 \pm 19,17$  % с колебаниями 18–94 %. Критерий Манна – Уитни = 0000, уровень значимости < 0,005, т. е. объем поражения легких за  $2,8 \pm 0,95$  дня до летального исхода оказался значимо меньшим у больных с ТХПН в основной группе по сравнению с контрольной группой.

Для правого легкого у больных в основной группе с пневмонией, обусловленной COVID-19, в сочетании с ТХПН по данным КТ объем поражения составил 41,02

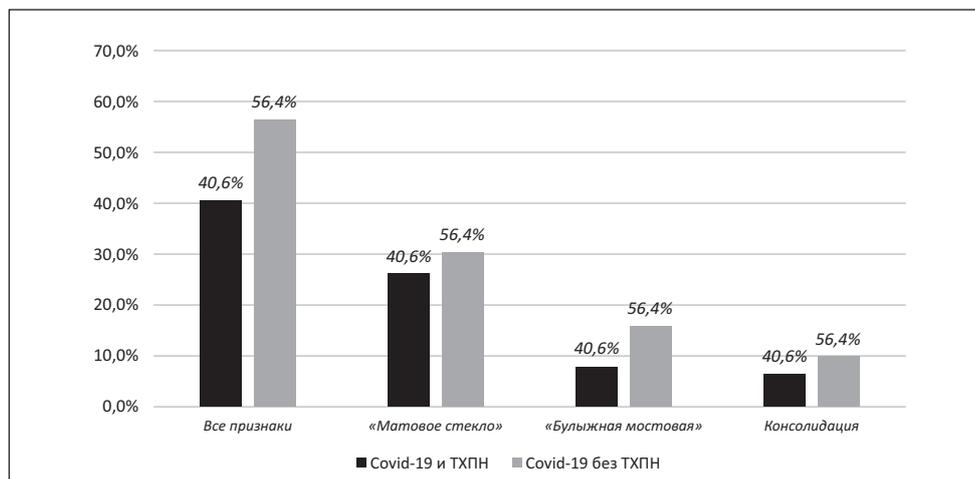


Рис. 5. Объем поражения легких среди больных COVID-19 на фоне ТХПН и без заболеваний почек

$\pm 20,32$  % с колебаниями от 3 до 88 %. В контрольной группе объем поражения правого легкого составил  $57,14 \pm 20,22$  с колебаниями от 11 до 94 %. Статистически значимое различие по критерию Манна – Уитни  $< 0,005$ .

Для левого легкого у больных первой группы с пневмонией, обусловленной COVID-19, в сочетании с ТХПН по данным КТ объем поражения легких составил  $40,09 \pm 21,44$  % с колебаниями от 3 до 69 %. В контрольной группе объем поражения левого легкого

составил  $57,53 \pm 20,33$  с колебаниями от 5 до 92 %. Различия статистически значимы.

**Объем поражения легких по типу «матовое стекло», «бульбужная мостовая» и «консолидация».** Объем поражения легких по типу «матовое стекло» в основной группе колебался от 26 до 29 %, в контрольной группе – от 30 до 32 %. Различия статистически незначимы. В то же время объем поражения легких по типу «бульбужная мостовая» и «консолидация» оказался статистически значимым (табл. 2).

Таблица 2

**Объем поражения легких среди больных COVID-19 на фоне терминальной хронической почечной недостаточности и без заболеваний почек**

Параметр	COVID-19 и ТХПН (n = 53)	COVID-19 без ТХПН (n = 59)	Критерий Манна – Уитни	p
	Среднее и стандарт. отклонение	Среднее и стандарт. отклонение		
Оба легких	$40,64 \pm 18,50$	$56,63 \pm 19,17$	0,000	$< 0,001$
Левое легкое	$40,09 \pm 21,44$	$57,53 \pm 22,33$	0,000	$< 0,001$
Правое легкое	$41,02 \pm 20,32$	$57,14 \pm 20,22$	0,000	$< 0,001$
<b>«Матовое стекло»</b>				
Оба легких	$26,06 \pm 13,58$	$30,25 \pm 12,27$	0,138	$> 0,05$
Левое легкое	$26,08 \pm 15,01$	$30,07 \pm 13,27$	0,131	$> 0,05$
Правое легкое	$28,83 \pm 14,32$	$31,92 \pm 14,01$	0,313	$> 0,05$
<b>«Бульбужная мостовая»</b>				
Оба легких	$7,58 \pm 9,61$	$15,76 \pm 12,47$	0,000	$< 0,001$
Левое легкое	$6,49 \pm 7,03$	$17,37 \pm 15,46$	0,000	$< 0,001$
Правое легкое	$8,09 \pm 10,99$	$14,69 \pm 11,28$	0,000	$< 0,001$
<b>«Консолидация»</b>				
Оба легких	$6,17 \pm 7,98$	$9,51 \pm 11,38$	0,048	$< 0,05$
Левое легкое	$7,79 \pm 10,48$	$9,29 \pm 12,32$	0,017	$< 0,05$
Правое легкое	$6,08 \pm 8,94$	$10,10 \pm 12,28$	0,024	$< 0,05$

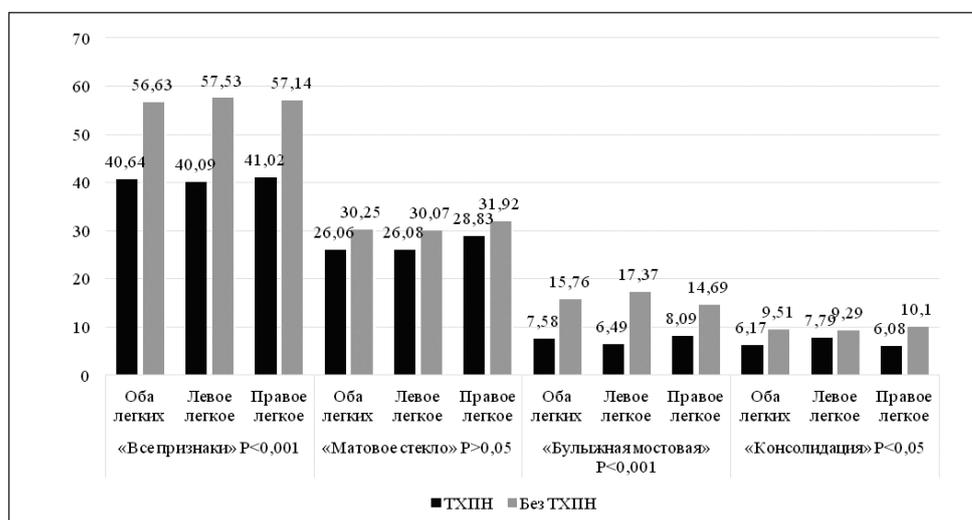


Рис. 6. Объем поражения легких среди больных COVID-19 на фоне ТХПН и без заболеваний почек с учетом стороны поражения

**Пол и течение пневмонии на фоне ТХПН и без заболеваний почек.** Для оценки вероятного влияния пола на течение пневмонии, обусловленной COVID-19, на фоне ТХПН и без заболеваний почек установлен объем поражения легких у мужчин и женщин в обеих группах.

Средний объем поражения легких у 31 мужчины и 22 женщин, страдавших двумя заболеваниями (длительно ТХПН и скоротечно пневмонией, обусловленной COVID-19), оказался равным  $43,52 \pm 19,27\%$  и  $36,59 \pm 16,96\%$  соответственно. Критерий Манна – Уитни равен 0,164, т. е. достоверного различия в объеме поражения легких у мужчин и женщин не обнаружено. Среди больных без заболеваний почек объем поражения составил у 34 мужчин  $60,56 \pm 18,25\%$ , у 25 женщин –  $51,28 \pm 19,49\%$ . Критерий Манна – Уитни равен 0,056. Различия статистически незначимы. Очевидно, в агрессивном течении пневмонии больных главным обстоятельством является COVID-19, а не пол больного.

**Возрастные группы и течение пневмонии на фоне ТХПН и без заболеваний почек.** Средний объем поражения легких у 20 больных с пневмонией в сочетании с ТХПН в возрастной группе до 65 лет составил  $40,80 \pm 19,52\%$ , старше 65 лет –  $40,55 \pm 18,16\%$ , критерий Манна – Уитни равен 0,898. Влияние возраста не установлено.

Среди больных с пневмонией, но без ТХПН объем поражения легких в группе больных до 65 лет составил  $62,76 \pm 17,55\%$ , старше 65 лет –  $53,24 \pm 19,40\%$ . Коэффициент Манна – Уитни равен 0,043. Различия недостоверны. Более того, объем поражения легких у больных до 65 лет оказался большим, чем у больных старше 65 лет. Итак, летальный исход зависел не столько от пола и возраста больных, сколько от наличия сопутствовавшего заболевания, в нашем случае – ТХПН.

**Объем поражения легких по шкале КТ.** При исследовании рекомендуется оценивать объем поражения легких по шкале КТ1–КТ4. При этом КТ1 соответствует объему поражения до 25 %, КТ2 – до 50 %, КТ3 – до 75 %, КТ4 – более 75 %. В табл. 3 представлены данные о количестве больных с различной степенью поражения легких в обеих группах за  $2,8 \pm 0,95$  дня до летального исхода. На рис. 7 представлено процентное распределение по шкале КТ-данных больных с COVID-19 на фоне ТХПН и без заболеваний почек. В основной группе летальный исход наступил при КТ1–КТ3. Больные не дожили до поражения легких более 75 %. Более того, количество больных с КТ1–КТ2 в основной группе составило 73,6 %, в контрольной группе – 37,3 %, что подтверждает данные о более тяжелом течении пневмонии, проходящей на фоне ТХПН.

Таблица 3

**Распределение больных COVID-19 на фоне терминальной хронической почечной недостаточности и без заболеваний почек по объему поражения легких по шкале КТ1–КТ4**

Шкала КТ (объем поражения легких)	Пневмония (COVID-19) и ТХПН (n = 53)	Пневмония (COVID-19) без ТХПН (n = 59)	Критерий $\chi^2$	p
	Абс., (%)	Абс., (%)		
КТ1 – до 25 %	9 (17,0)	4 (6,8)	0,000	< 0,001
КТ2 – от 26 до 50 %	30 (56,6)	18 (30,5)	0,000	< 0,001
КТ3 – от 51 до 75 %	14 (26,4)	27 (45,8)	0,000	< 0,001
КТ4 – более 75 %	-	10 (16,9)	-	-

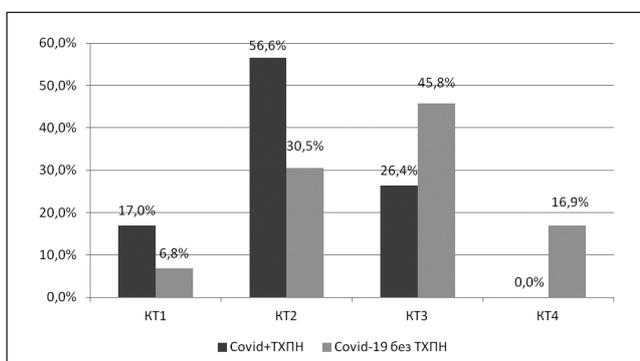


Рис. 7. Распределение больных с COVID-19 на фоне ТХПН и больных с COVID-19 без заболеваний почек по шкале КТ-данных (в %)

Полученные данные позволяют утверждать, что объем поражения легких по данным КТ можно выражать как в абсолютных значениях, так и в рамках рекомендуемых КТ-шкал, что позволяет сопоставлять

получаемые результаты с данными в литературных источниках.

Таким образом, у больных COVID-19 на фоне ТХПН заболевание протекает более агрессивно и может приводить к летальному исходу при незначительных объемах поражения легких.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Средний объем поражения легких у больных с пневмонией, обусловленной COVID-19, протекающей на фоне терминальной хронической почечной недостаточности, за 1–4 дня до летального исхода на 16,75 % меньше, чем у пациентов без заболеваний почек. При этом летальный исход наступает при меньшем объеме поражения легких, что указывает на достоверно более агрессивное течение пневмонии при ТХПН.

2. Среди больных с пневмонией, обусловленной COVID-19, протекающей на фоне ТХПН, так же, как и в группе пациентов без заболеваний почек, за 1–4 дня до летального исхода выявлено 15 типичных

КТ-признаков поражения легких. Причем основные признаки по типу «матовое стекло», «булыжная мостовая» и «консолидация» установлены в 100 % случаев в обеих группах. Частота остальных признаков колебалась от 2 до 70 %, достоверного различия в частоте встречаемости признаков между группами не установлено.

3. Признак по типу «матовое стекло» выявлен в 26–30 % случаев, что в два-три раза чаще по срав-

нению с признаками по типу «булыжная мостовая» и «консолидация».

4. Нижне-задние отделы легких вовлекаются в воспалительный процесс достоверно чаще, чем верхне-передние отделы. Данное обстоятельство не зависит от наличия или отсутствия ТХПН.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кармазановский Г. Г., Замятина К. А., Шашкив В. И., Шантаревиц М. Ю., Кондратьев Е. В., Семенов Ф. М. Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе «Госпиталя COVID-19» на базе Федерального специализированного медицинского научного центра // Мед. визуализация. 2020. Т. 24, № 2. С. 22–36.
2. Юдин А. Л., Абович Ю. А., Юматова Е. А., Бронов О. Ю. COVID-19. Вопросы диагностики и лечения поражения легких // Мед. визуализация. 2020. Т. 24, № 2. С. 37–49.
3. Ojha V., Mani A., Pandey N. N., Sharma S., Kumar S. CT in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Chest CT Findings in 4410 Adult Patients // Eur Radiol. 2020. No. 30. P. 1–10.
4. Синицын В. Е. Тюрин. И. Е. Митков В. В. Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 2 : времен. согласит. метод. рек. Рос. общества рентгенологов и радиологов (РОПП) и Рос. ассоциации специалистов ультразвуков. диагностики в медицине (РАСУДМ) // Вестник рентгенологии и радиологии. 2020. Т. 101, № 2. С. 72–89.
5. Морозов С. П., Гомболевский В. А., Чернина В. Ю., Блохин И. А., Макиенко О. А., Владзимирский А. В. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 6. С. 7–14.
6. Устюжанин Д. В., Белькинд М. Б., Гаман С. А., Шария М. А., Терновой С. К. КТ-картина коронавирусной болезни: результаты по итогам работы COVID-центра на базе НМИЦ кардиологии // REJR. 2020. Т. 10, № 2. С. 27–38.
7. Liu K.-C., Xu P., Lv W.-F., Qiu X.-H., Yao J.-L., Gu J.-F. CT Manifestations of Coronavirus Disease-2019: A Retrospective Analysis of 73 Cases by Disease Severity // Eur J Radiol. 2020. No. 126. P. 1–5.
8. Abrishami A., Khalili N., Dalili N., Tabari R. K. et al. Clinical and Radiologic Characteristics of COVID-19 in Patients With CKD // Iranian Journal of Kidney Diseases. 2020. No. 4. P. 267–277.
9. Henry B. M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection // International Urology and Nephrology. 2020. No. 52. P. 1193–1194.
10. Adapa S., Chenna A., Balla M., Merugu G. P., Koduri N. M., Daggubati S. R. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation // J Clin Med Res. 2020. No. 6. P. 352–361.
11. Xinhui W., Xuexian F., Zhaoxian C., Xiaotian W., Xiaotong G., Junxia M. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review

## REFERENCES

1. Karmazanovsky G. G., Zamyatina K. A., Stashkiv V. I., Shantarevich M. Yu., Kondratyev E. V., Semenov F. M. Computer-tomographic diagnosis and monitoring of the course of viral pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus during the work of the COVID-19 Hospital on the basis of the Federal Specialized Medical Scientific Center // Medical Imaging. 2020. Vol. 24, No. 2. P. 22–36. (In Russian).
2. Yudin A. L., Abovich Yu. A., Yumatova E. A., Bronov O. Yu. COVID-19. Questions of Diagnosis and Treatment of Lung Lesion // Medical Imaging. 2020. Vol. 24, No. 2. P. 37–49. (In Russian).
3. Ojha V., Mani A., Pandey N. N., Sharma S., Kumar S. CT in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Chest CT Findings in 4410 Adult Patients // Eur Radiol. 2020. No. 30. P. 1–10.
4. Sinitsyn V. E. Tyurin. I. E. Mitkov V. V. Metody luchevoi diagnostiki pnevmonii pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Versiia 2 : vremen. soglasit. metod. rek. Ros. obshchestva rentgenologov i radiologov (ROPP) i Ros. assotsiatsii spetsialistov ultrazvuk. diagnostiki v meditsine (RASUDM) // Bulletin of Radiology and Radiology. 2020. Vol. 101, No. 2. P. 72–89. (In Russian).
5. Morozov S. P., Gombolevsky V. A., Chernina V. Yu., Blokhin I. A., Makienko O. A., Vladzimirsky A. V. Prediction of Fatalities in COVID-19 According to Computed Tomography of Chest Organs // Tuberculosis and Lung Disease. 2020. Vol. 98, No. 6. P. 7–14. (In Russian).
6. Ustyuzhanin D. V., Belkind M. B., Gaman S. A., Sharia M. A., Ternova S. K. CT Picture of Coronavirus Disease: Results from the Work of the Covid Center on the Basis of the NMIC of Cardiology // REJR. 2020. Vol. 10, No. 2. P. 27–38. (In Russian).
7. Liu K.-C., Xu P., Lv W.-F., Qiu X.-H., Yao J.-L., Gu J.-F. CT Manifestations of Coronavirus Disease-2019: A Retrospective Analysis of 73 Cases by Disease Severity // Eur J Radiol. 2020. No. 126. P. 1–5.
8. Abrishami A., Khalili N., Dalili N., Tabari R. K. et al. Clinical and Radiologic Characteristics of COVID-19 in Patients With CKD // Iranian Journal of Kidney Diseases. 2020. No. 4. P. 267–277.
9. Henry B. M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection // International Urology and Nephrology. 2020. No. 52. P. 1193–1194.
10. Adapa S., Chenna A., Balla M., Merugu G. P., Koduri N. M., Daggubati S. R. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation // J Clin Med Res. 2020. No. 6. P. 352–361.
11. Xinhui W., Xuexian F., Zhaoxian C., Xiaotian W., Xiaotong G., Junxia M. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and

- and Meta-Analysis // Research. A Science Partner Journal. 2020. P. 1–17.
12. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. Prevalence of Comorbidities in the Novel Wuhan Coronavirus (COVID-19) Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis // Int J Infect Dis. 2020. No. 12. P. 91–95.
  13. Ma Y., Diao B., L X., Zhu J., Liang W., Liu L., Bu W. 2019 Novel Coronavirus Disease in Hemodialysis (HD) Patients: Report from one HD Center in Wuhan, China // Med Rxiv. 2020. No. 10. P. 86–94.
  14. Степанова Е. Н., Синюхин В. Н., Сивков А. В., Арзуманов С. В., Коробова Т. А. Показатели иммунитета у больных с терминальной стадией почечной недостаточности и уремический токсин пара-крезол: обзор лит. и собственные исслед. // Эксперимент. и клинич. урология. 2016. № 1. С. 112–119.
  15. Saghazadeh A., Rezaei N. Immune-Epidemiological Parameters of the Novel Coronavirus – A Perspective // Expert Review of Clinical Immunology. 2020. No. 5. P. 465–470.
  - Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis // Research. A Science Partner Journal. 2020. P. 1–17.
  12. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. Prevalence of Comorbidities in the Novel Wuhan Coronavirus (COVID-19) Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis // Int J Infect Dis. 2020. No. 12. P. 91–95.
  13. Ma Y., Diao B., L X., Zhu J., Liang W., Liu L., Bu W. 2019 Novel Coronavirus Disease in Hemodialysis (HD) Patients: Report from one HD Center in Wuhan, China // Med Rxiv. 2020. No. 10. P. 86–94.
  14. Stepanova E. N., Sinyukhin V. N., Sivkov A. V., Arzumov S. V., Korobova T. A. Immunity Indicators in Patients with End-Stage Renal Failure and Uremic Toxin Para-Cresol (Literature Review and Own Research) // Experimental and Clinical Urology. 2016. No. 1. P. 112–119. (In Russian).
  15. Saghazadeh A., Rezaei N. Immune-Epidemiological Parameters of the Novel Coronavirus – A Perspective // Expert Review of Clinical Immunology. 2020. No. 5. P. 465–470.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Паршин Василий Владимирович** – врач-рентгенолог, заведующий рентгеновским отделением, Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0003-3783-3412.

E-mail: vasilii\_parshin@mail.ru

**Лысенко Марьяна Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы; профессор кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

E-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

**Бережная Эльвира Элчиновна** – врач-патологоанатом, Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0003-1407-0408.

E-mail: dr.berezhnaia@gmail.com

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

ORCID: 0000-0002-7163-2553.

SCOPUS Author ID: 24468778600.

WoS Researcher ID: B-6854-2018.

eLIBRARY.ru Author ID: 366703.

E-mail: mail@msmsu.ru, lezhnev@mail.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Vasiliy V. Parshin** – Radiologist, Head, Radiology Department, City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0003-3783-3412.

E-mail: vasilii\_parshin@mail.ru

**Maryana A. Lysenko** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Medical Officer, City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department; Professor of the Department of General Therapy, Faculty of Additional Professional Education, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

**Elvira E. Berezhnaia** – Pathologist, City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0003-1407-0408.

E-mail: dr.berezhnaia@gmail.com

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

ORCID: 0000-0002-7163-2553.

SCOPUS Author ID: 24468778600.

WoS Researcher ID: B-6854-2018.

eLIBRARY.ru Author ID: 366703.

E-mail: mail@msmsu.ru, lezhnev@mail.ru

# ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ЭТНИЧЕСКИХ ХАНТОВ

О. А. Байтрак, В. В. Мещеряков, А. А. Тепляков

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель** – научное обоснование необходимости разработки и использования региональных нормативов физического развития этнических хантов для объективной оценки состояния их здоровья. **Материал и методы.** Проведено сплошное когортное сравнительное исследование – анализ антропометрических данных детей в возрасте 0–17 лет: 13 140 детей этнических хантов (1-я группа) и 22 660 – пришлого населения, рожденных на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (2-я группа). Были составлены центильные таблицы и полученные показатели сопоставлены со стандартами ВОЗ. **Результаты.** По итогам исследования авторами разработаны нормы показателей физического развития детей этнических хантов и пришлого населения Среднего Приобья. Полученные практически во всех возрастных группах достоверные отличия более низких показателей роста, массы тела, индекса массы тела, окружности груди детей этнических хантов от существующих стандартов ВОЗ и показателей пришлого населения могут лечь в основу регионального норматива для исключения гипердиагностики нанизма и гиподиагностики избыточной массы тела и ожирения у данной когорты населения.

**Ключевые слова:** физическое развитие, дети, этнические ханты.

**Шифр специальности:** 14.01.08 Педиатрия.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Под физическим развитием понимается рост организма и его формирование в процессе онтогенеза. Ключевыми понятиями физического развития являются его стадии и темпы, а также критические периоды, которые связаны как с генетическими особенностями организма, так и с влиянием факторов внешней и внутренней среды [1–3].

В оценке физического развития конкретного ребенка используют такие наиболее важные индикаторы, как измеряемые антропометрически масса тела,

длина тела (рост), окружность головы и грудной клетки, а также характеризующий питание (упитанность) вычисляемый показатель индекса массы тела (ИМТ) [4–5].

Фенотип конкретного индивидуума формируется под воздействием окружающей среды, определяющей уровень воспроизведения генетического потенциала роста и развития. При этом важно учесть факт неодинакового влияния средовых и генетических факторов в различные периоды роста и развития организма [1–2].

## FEATURES OF INDICATORS FOR PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN OF ETHNIC KHANTY

O. A. Baitrak, V. V. Meshcheryakov, A. A. Teplyakov

Surgut State University, Surgut, Russia

**The study aims** to provide a scientific justification for the development and usage of regional standards of physical development of ethnic Khanty for an objective assessment of their health. **Material and methods.** A continuous cohort comparative study of the anthropometric data of children aged 0–17 years was carried out. Among these children were 13,140 ethnic Khanty (1st group) and 22,660 newcomers born on the territory of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra (2nd group). Centile tables were compiled and the obtained indicators were compared with the World Health Organization (WHO) standards. **Results.** Based on the results of the study, the authors have developed standards for indicators of the physical development of children of ethnic Khanty and the newcomer population of the Middle Ob region. The significant differences between the lower growth rates, body weight, body mass index, and chest circumference of ethnic Khanty children obtained in almost all age groups from the existing WHO standards and indicators of the newcomer population can form the basis for a regional standard to exclude overdiagnosis of nanism and underdiagnosis of overweight and obesity in a given population cohort.

**Keywords:** physical development, children, ethnic Khanty.

**Code:** 14.01.08 Pediatrics.

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

Наследственность определяет темп и предел роста, особенности телосложения. Для реализации потенциальных возможностей в полном объеме необходимы оптимальные условия внешней среды. В частности, на реализацию потенциала возможного роста, заложенного генетически, оказывают влияние климатогеографические условия проживания [3, 6–7].

Международные стандарты «WHO Child Growth Standards» – стандарты роста и развития детей от 0 до 60 месяцев, были опубликованы Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в 2006 г. по результатам многоцентрового исследования (США, Норвегия, Гана, Бразилия, Оман, Индия). Нормативные параметры длины тела и его массы разрабатывались на когортах практически здоровых детей, проживающих в хороших жилищно-бытовых и санитарно-гигиенических условиях, при доступной первичной медико-санитарной помощи, получающих адекватное возрасту и достаточное питание (на первом году – только грудное вскармливание), хороший уход. В 2007 г. ВОЗ представила аналогичные стандарты: масса тела дополнительно от 5 до 10 лет, окружность головы – от 0 до 60 месяцев; длина тела и ИМТ – от 5 до 19 лет [8]. Для удобства оценки физического развития с использованием указанных стандартов была разработана компьютерная программа «ANTHROPlus». Уже в 2011 г. 125 стран, в том числе РФ, одобрили и внедрили для практического применения данные стандарты.

В популяции народов Севера, исторически проживающих в особых климатогеографических условиях, в процессе эволюции и естественного отбора генных комплексов сформированы различные фенотипические особенности, включая физическое развитие, которые максимально обеспечивали формирование фенотипа, наиболее приспособленного к среде обитания [9].

Рядом исследований антропологических особенностей когорт коренных народов Севера установлены следующие антропометрические особенности: высокий уровень плотности тела при хорошо развитых мышечной и костной системах [7, 9–10]. Характерными для когорты коренных народов Севера оказались цилиндрическая форма грудной клетки, а также практическое отсутствие астенического телосложения [10].

При этом отсутствие нормативов физического развития детей и подростков этнических хантов и их сопоставления с показателями пришлого населения Севера не позволяет объективно оценить состояние здоровья представителей детской и подростковой популяций коренных малочисленных народов Севера.

**Цель** – обоснование необходимости разработки и использования региональных нормативов физического развития этнических хантов для объективной оценки состояния их здоровья.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное когортное сравнительное исследование – анализ антропометрических данных детей в возрасте 0–17 лет: 13 140 детей этнических хантов (1-я группа) и 22 660 – пришлого населения, рожденных на территории ХМАО-Югры (2-я группа).

Антропометрические данные получены по результатам диспансерных осмотров детей городов Сургута и Нижневартовска, Сургутского и Белоярского районов ХМАО-Югры: 0–6 лет – в поликлиниках, старше 6 лет – в школах.

Критерии включения для пришлого населения: дети 0–17 лет обоего пола I–II групп здоровья, рожденные и постоянно проживающие в ХМАО-Югре. Критерии исключения: дети, рожденные, но непостоянно проживающие в ХМАО-Югре; наличие на момент обследования острого заболевания; принадлежность к другим коренным народам Севера (манси, ненцы, зыряне и др.); дети от смешанных с хантами браков.

Критерии включения в группу хантов: этнические дети хантов обоего пола 0–17 лет I–II групп здоровья, рожденные и постоянно проживающие в ХМАО-Югре. Критерии исключения: дети от смешанных браков не с хантами (даже во втором и третьем поколениях); острое заболевание на момент обследования.

На первом этапе составлены центильные таблицы для оценки показателей физического развития этнических хантов и пришлого населения. На втором этапе проведен сравнительный анализ полученных показателей физического развития этнических хантов, пришлого населения и стандартов ВОЗ.

Разработка норм показателей физического развития осуществлялась с помощью непараметрического метода – определения отрезных точек 3, 10, 25, 75, 90 и 97-го перцентилей массы тела, роста (длины тела), окружности головы и груди и производного показателя – индекса массы тела (ИМТ). Статистическая значимость различий изучаемых показателей в сравниваемых группах исследовалась методом Манна – Уитни. При этом сравнительному анализу подвергались показатели 50-го перцентиля каждого изучаемого параметра физического развития. Для статистической обработки материала использовалась лицензионная программа Statistica 10.0. Критическим значением статистической значимости установленных закономерностей считали  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение детей по гендерному признаку в обеих группах характеризовалось невыраженным преобладанием лиц мужского пола: во 2-й группе (пришлого население) мальчиков – 55,2 %, девочек – 44,8 %; в 1-й группе (ханты) – 53,1 % и 46,9 % соответственно, – при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ).

Значения отрезных точек 3, 10, 25, 75, 90 и 97-го перцентилей массы тела, роста (длины тела), окружности головы и груди, а также ИМТ детей этнических хантов и пришлого населения в виде центильных таблиц представлены нами ранее [7, 11].

Сравнительный анализ антропометрических показателей этнических хантов, пришлого населения и отдельных показателей ВОЗ (масса тела, рост, ИМТ) позволил установить более низкие показатели роста (длины тела), массы тела, окружности грудной клетки, ИМТ у детей хантов, а также отсутствие различий по окружности головы (рис. 1–5).

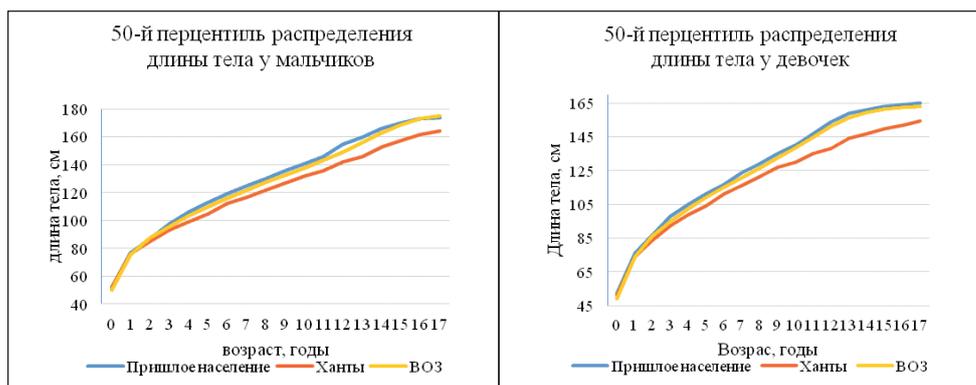


Рис. 1. Сравнительная оценка отрезных точек 50-го перцентиля распределения нормативов роста в зависимости от возраста у мальчиков (слева) и девочек (справа) пришлого населения, этнических хантов и по данным ВОЗ

Статистически значимые различия между хантами и пришлым населением по показателю длины тела появлялись с 18 месяцев вплоть до 17 лет как у мальчиков, так и у девочек ( $p < 0,05$ ). Показатели длины тела пришлого населения были выше, чем данные ВОЗ, но отличались незначительно (рис. 1).

При сравнительном анализе массы тела (рис. 2) установлена аналогичная закономерность: начиная

с 18 месяцев до 17 лет у хантов регистрировалась меньшая масса тела по сравнению с пришим населением, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Стандарты ВОЗ предложены для оценки массы тела у детей от 0 до 10 лет. В этом возрастном промежутке показатели ВОЗ ниже, чем показатели пришлого населения, однако выше, чем показатели этнических хантов. Данная тенденция сохраняется во всех возрастных категориях.

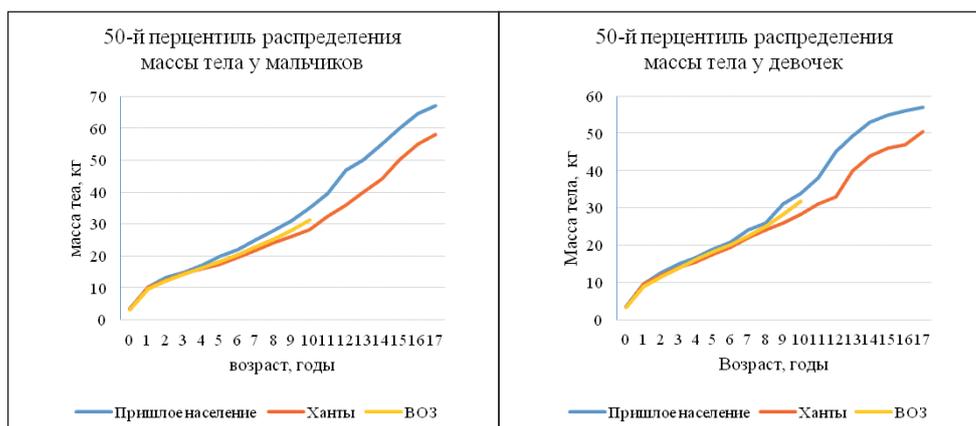


Рис. 2. Сравнительная оценка отрезных точек 50-го перцентиля распределения нормативов массы тела в зависимости от возраста у мальчиков (слева) и девочек (справа) пришлого населения, этнических хантов и по данным ВОЗ

Аналогичная закономерность установлена и для ИМТ: начиная с 24 месяцев и до 17 лет отмечен статистически значимый более низкий показатель ИМТ у этнических хантов по сравнению с пришим населением ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о большей массе и меньшей длине тела у хантов по сравнению с пришим населением (рис. 3).

Аналогичная закономерность установлена и для ИМТ: начиная с 24 месяцев и до 17 лет отмечен статистически значимый более низкий показатель ИМТ у этнических хантов по сравнению с пришим населением ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о большей массе и меньшей длине тела у хантов по сравнению с пришим населением (рис. 3).

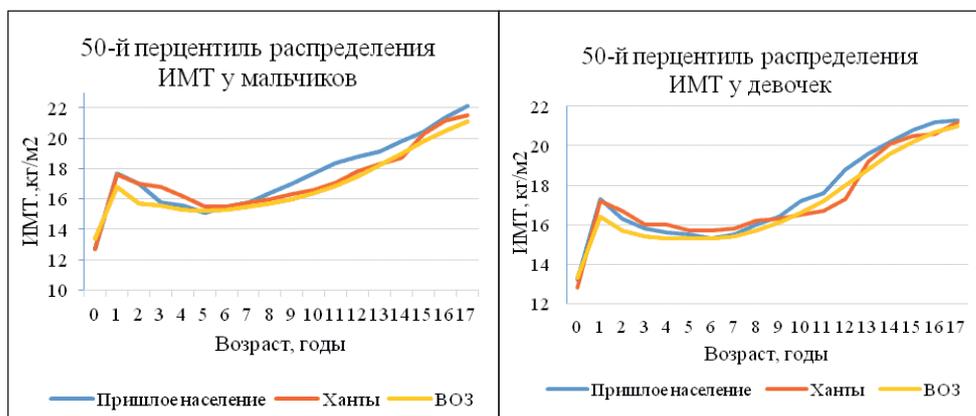


Рис. 3. Сравнительная оценка отрезных точек 50-го перцентиля распределения нормативов ИМТ в зависимости от возраста у мальчиков (слева) и девочек (справа) пришлого населения, этнических хантов и по данным ВОЗ

Далее проведен сравнительный анализ окружности головы у детей хантов и детей пришлого населения (рис. 4).

Статистически значимых различий между показателями окружности головы у этнических хантов и при-

шлого населения не установлено во всех возрастных категориях ( $p > 0,05$ ).

Анализ показателей размеров грудной клетки представлен на рис. 5.

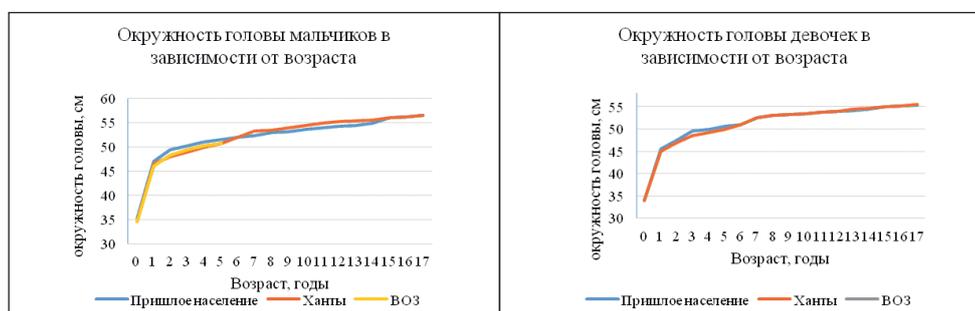


Рис. 4. Сравнительная оценка отрезных точек 50-го перцентиля распределения нормативов окружности головы в зависимости от возраста у мальчиков (слева) и девочек (справа) пришлого населения, этнических хантов и по данным ВОЗ

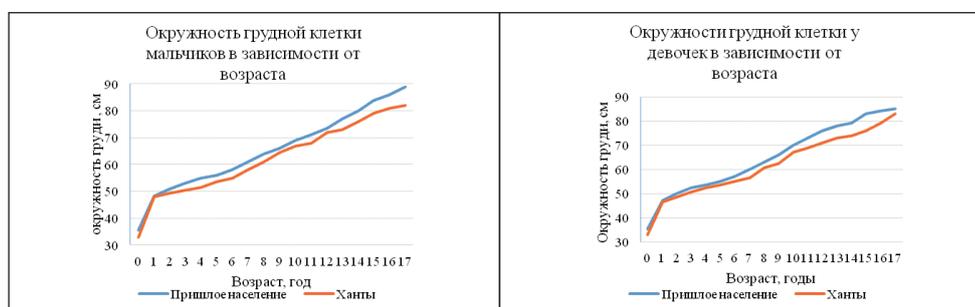


Рис. 5. Сравнительная оценка отрезных точек 50-го перцентиля распределения нормативов окружности грудной клетки в зависимости от возраста у мальчиков (слева) и девочек (справа) пришлого населения, этнических хантов и по данным ВОЗ

Статистически значимые различия показателей окружности грудной клетки в сторону более низких показателей у этнических хантов ( $p < 0,05$ ) появлялись с 18 месяцев и регистрировались до 17 лет.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели физического развития детей этнических хантов значительно отличаются от аналогичных параметров пришлого населения и стандартов ВОЗ в основном за счет более низких значений роста, массы тела и ИМТ.

Отсутствие при этом статистически значимых отличий между показателями окружности головы в сравниваемых группах говорит об особенностях пропорций тела у детей этнических хантов.

В настоящее время для оценки физического развития детей этнических хантов используются общие нормативы, разработанные без учета особенностей разви-

тия коренного населения народов Севера. Это может быть причиной гипердиагностики нанизма, избыточной массы тела и ожирения у детей этнических хантов.

Таким образом, возникает необходимость проведения в будущем сравнительного анализа частоты выявления отклонений от нормы показателей физического развития этнических хантов при использовании нормативов, разработанных на когорте пришлого населения ХМАО-Югры, когорте этнических хантов, а также стандартов ВОЗ. Подобное исследование необходимо для подтверждения полученных в настоящей работе результатов и обоснования внедрения в практику разработанных авторами нормативов показателей физического развития этнических хантов с целью более объективной оценки состояния их здоровья и диагностики его отклонений в области физического развития.

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

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Шилова О. Ю. Современные тенденции физического развития в юношеском периоде онтогенеза : обзор // Экология человека. 2011. № 4. С 29–36.
2. Докучаева С. Ю., Токарев А. Н., Лежнина И. В. Морфофункциональные показатели и половое развитие детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2018. № 4. С. 267–277.
3. Бахтиярова А. Ш., Нурхасимова Р. Г., Гайраткызы Д., Кулманбетова А. Б., Рыскелдиева К. Ж. Особенности физиче-

**REFERENCES**

1. Shilova O. Yu. Sovremennye tendentsii fizicheskogo razvitiya v iunosheskom periode ontogeneza : obzor // Ekologiya cheloveka. 2011. No. 4. P. 29–36. (In Russian).
2. Dokuchaeva S. Yu., Tokarev A. N., Lezhnina I. V. Morfofunktsionalnye pokazateli i polovoe razvitie detei // Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2018. No. 4. P. 267–277. (In Russian).
3. Bakhtiyarova A. Sh., Nurkhasimova R. G., Gairatkyzy D., Kulmanbetova A. B., Ryskeldieva K. Zh. Osobennosti

- ского и полового развития девочек и девочек-подростков, проживающих в экологически неблагоприятном регионе // Репродуктив. здоровье детей и подростков. 2016. № 2. С. 47–48.
4. Гладкая В. С., Грицинская В. Л., Галактионова М. Ю., Кипина О. Ю. Методы и методика оценки роста и развития детей. Абакан: Изд-во Хакас. гос. ун-та им. Н. Ф. Катанова, 2017. 84 с.
  5. Кильдиярова Р. Р., Макарова В. И. Поликлиническая и неотложная педиатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 496 с.
  6. Арустамян М. А. Мониторинг физического развития детей до года г. Еревана // Евраз. союз ученых. 2019. № 12–2. С. 44–48.
  7. Тепляков А. А., Якушина О. А., Мещеряков В. В., Гирш Я. В., Шамилина А. И. Региональные нормативы физического развития детей пришлого населения Среднего Приобья и их сравнительный анализ // Медицина и образование в Сибири : сетевое науч. изд. 2015. № 3. URL: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1821](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1821) (дата обращения: 01.12.2020).
  8. de Onis M., Garza C., Onyango A. W., Martorell R. WHO Child Growth Standards // Acta Paediatrica. 2006. Vol. 450. P. 1–101.
  9. Соловьёв В. С., Литовченко О. Г., Соловьёв С. В., Погоньшев Д. А., Наймушина А. Г. Опыт комплексных исследований в изучении адаптации на севере // Вестник Сургутского государственного университета. 2016. № 3 (13). С. 54–56.
  10. Нифонтова О. Л., Говорухина А. А., Мальков О. А., Литовченко О. Г., Коньков В. З. Физическое развитие мальчиков 9–11 лет, проживающих в условиях югорского Севера // Теория и практика физич. культуры. 2017. № 8. С. 56–58.
  11. Байтрак О. А., Мещеряков В. В., Тепляков А. А. Сравнительная оценка показателей физического развития у детей этнических хантов Среднего Приобья // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: сб. материалов III Всерос. науч.-практич. конф. Сургут: ИЦ СурГУ, 2018. С. 210–217.
4. Gladkaya V. S., Gritsinskaya V. L., Galaktionova M. Yu., Kipina O. Yu. Metody i metodika otsenki rosta i razvitiia detei. Abakan: Izd-vo Khakas. gos. un-ta im. N. F. Katanova, 2017. 84 p. (In Russian).
  5. Kildiyarova R. R., Makarova V. I. Poliklinicheskaya i neotlozhnaya pediatriia. Moscow : GEOTAR-Media, 2021. 496 p. (In Russian).
  6. Arustamyan M. A. Monitoring fizicheskogo razvitiia detei do goda g. Erevana // Evraz. soiuз uchenykh. 2019. No. 12–2. P. 44–48. (In Russian).
  7. Tepliyakov A. A., Yakushina O. A., Meshcheryakov V. V., Girsh Ya. V., Shamilina A. I. Regionalnye normativy fizicheskogo razvitiya detei prishlogo naseleniya Srednego Priobia i ikh sravnitelnyi analiz // Meditsina i obrazovanie v Sibiri : setevoe nauch. izd. 2015. No. 3. URL: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1821](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1821) (accessed: 01.12.2020). (In Russian).
  8. de Onis M., Garza C., Onyango A. W., Martorell R. WHO Child Growth Standards // Acta Paediatrica. 2006. Vol. 450. P. 1–101.
  9. Solovyov V. S., Litovchenko O. G., Solovyova S. V., Pogonyshchev D. A., Naimushina A. G. Comprehensive North Adaptation Studies // Surgut State University Journal. 2016. No. 3 (13). P. 54–56. (In Russian).
  10. Nifontova O. L., Govorukhina A. A., Malkov O. A., Litovchenko O. G., Konkov V. Z. Fizicheskoe razvitie malchikov 9–11 let, prozhivaiushchikh v usloviakh iugorskogo Severa // Teorina i praktika fizich. kultury. 2017. No. 8. P. 56–58. (In Russian).
  11. Baitrak O. A., Meshcheryakov V. V., Tepliyakov A. A. Sravnitelnaia otsenka pokazatelei fizicheskogo razvitiia u detei etnicheskikh khantov Srednego Priobia // Fundamentalnye i prikladnye problemy zdorovesberezheniia cheloveka na Severe: collection of articles of the III All-Russian scientific conference. Surgut: ITs SurGU, 2018. P. 210–217. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

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

E-mail: voa-88@mail.ru

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

ORCID: 0000-0001-6875-7358.

SPIN: 2032-9578.

E-mail: maryvitaly@yandex.ru

**Тепляков Андрей Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: atepliyakov@yandex.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

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

E-mail: voa-88@mail.ru

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

ORCID: 0000-0001-6875-7358.

SPIN: 2032-9578.

E-mail: maryvitaly@yandex.ru

**Andrey A. Tepliyakov** – Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Associate Professor, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: atepliyakov@yandex.ru

# ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

К. С. Алейникова<sup>1</sup>, О. А. Ефремова<sup>1</sup>, Л. А. Камышникова<sup>1</sup>, Е. П. Позурельская<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Институт кардиологии им. академика Н. Д. Стражеско, Киев, Украина

**Цель** – изучить влияние комбинации препаратов Мексикор® и Полиоксидоний® на показатели сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих сопутствующую ишемическую болезнь сердца. **Материал и методы.** Обследовано 94 пациента с хронической обструктивной болезнью легких III степени тяжести в фазе ремиссии при сопутствующей стабильной ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии напряжения I–II функционального класса, хронической сердечной недостаточности I–II функционального класса. Основную группу составили 43 пациента (35 мужчин, 8 женщин, средний возраст  $62,0 \pm 4,3$  года), которые получали помимо базисной терапии иммуномодулятор Полиоксидоний (таблетированная форма, ежедневно в течение месяца 12 мг за полчаса до приема пищи 2 раза в день) и цитопротектор Мексикор (по 1 капсуле 100 мг в течение месяца 3 раза в день). Группу сравнения составил 51 пациент (42 мужчины и 9 женщин, средний возраст  $58,0 \pm 4,1$  года), получавший только базисную терапию согласно рекомендациям Минздрава Российской Федерации. До и после лечения пациентам были проведены суточное мониторирование электрокардиограммы, велоэргометрия с анализом суммарной выполненной работы; оценка изменений пиковых значений систолического и диастолического давления, пиковой частоты сердечных сокращений. **Результаты.** Пациенты основной группы, принимающие в дополнение к базисной терапии комбинацию из Полиоксидония и Мексикора, показали статистически значимое снижение частоты кардиалгий, уменьшение дневной, ночной, а также суточной частоты сердечных сокращений, статистически значимое снижение ее среднего показателя в покое ( $p < 0,001$ ), улучшение показателей при велоэргометрии, повышение толерантности к нагрузке. Показатель суммарной выполненной работы увеличился на 26,8 % ( $p < 0,05$ ). Отмечено статистически значимое увеличение времени выполнения нагрузки до момента проявления депрессии сегмента ST на электрокардиограмме ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, кардиореспираторная патология, хроническая обструктивная болезнь легких, Мексикор, Полиоксидоний.

**Шифр специальности:** 14.01.04 Внутренние болезни.

**Автор для переписки:** Алейникова Ксения Сергеевна, e-mail: magorkyshina@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Доказано, что у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в 2–3 раза повышается риск развития сердечно-сосудистой патологии [1] и увеличивается риск смертности [2–3]. Согласно исследованию V. Areias et al. [4], у больных с ХОБЛ выявлены в среднем четыре сопутствующих заболевания, 69 % из них – сердечно-сосудистые. К такой кардиореспираторной коморбидности приводят общие факторы патогенеза, к которым относятся системное воспаление, оксидативный стресс, а также курение, возраст и образ жизни пациентов [5].

Наиболее частыми предикторами смертности больных с ХОБЛ в легкой, а также умеренной стадии выступают не дыхательная, а сердечная недостаточность (СН) [6] и ишемическая болезнь сердца (ИБС) как наиболее часто встречающиеся заболевания сердечно-сосудистой системы [7]. В исследовании P. Carter et al. [8] среди 31 646 пациентов с ХОБЛ, госпитализированных в больницы NHS (National Health Service) на северо-западе Англии, данное заболевание было независимо связано с ИБС, СН, фибрилляцией предсердий,

заболеванием периферических сосудов и со смертностью от указанных причин.

Для более благоприятного течения болезни, снижения риска смертности необходимо вовремя идентифицировать данные заболевания у каждого конкретного пациента, выбрать верную тактику лечения [9–11].

Высокая коморбидность ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний требует изучения и анализа терапевтической тактики при ведении пациентов с кардиореспираторной патологией. Препараты, рекомендуемые пациентам с ХОБЛ и сопутствующей ИБС, должны оказывать действие на общие патогенетические механизмы развития и течение этих нозологий [12], при этом назначаемые при ИБС препараты не должны приводить к ухудшению течения ХОБЛ и наоборот. В этой связи актуален поиск новых препаратов для предупреждения рецидивов кардиореспираторной патологии, улучшения прогноза и качества жизни таких пациентов.

Весьма перспективным является комбинированное применение иммуномодуляторов и кардиопр-

текторов [13]. Полиоксидоний, обладающий сильным иммуномодулирующим свойством, оказывает воздействие на системные воспалительные процессы, связанные с ХОБЛ [14]. Добавляя к терапии Полиоксидонием относящийся к цитопротекторам Мексикор, можно оптимизировать метаболизм клетки, находящейся в условиях ишемии и оксидативного стресса, поддерживая тем самым сердечно-сосудистую систему и влияя на эффективность лечения [15].

**Цель** – изучить влияние комбинации Мексикора и Полиоксидония на показатели сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих сопутствующую ишемическую болезнь сердца.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 94 пациента с ХОБЛ III степени тяжести в фазе обострения при сопутствующей стабильной ИБС, стабильной стенокардии напряжения (СН) I–II функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–II ФК. На основании выбора тактики назначаемого лечения пациенты были распределены на две группы. Основную группу составили 43 пациента (35 мужчин, 8 женщин, средний возраст  $62,0 \pm 4,3$  года), которые получали помимо базисной терапии иммуномодулятор Полиоксидоний (таблетированная форма, ежедневно 12 мг за полчаса до приема пищи 2 раза в день) и цитопротектор Мексикор (по 1 капсуле 100 мг 3 раза в сутки). Группу сравнения составил 51 пациент (42 мужчин и 9 жен-

щин, средний возраст  $58,0 \pm 4,1$  года), получавший только базисную терапию, которая основывалась на рекомендациях Минздрава Российской Федерации по лечению ХОБЛ и стабильной ИБС. До и после лечения пациентам были проведены суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ); велоэргометрия с анализом суммарной выполненной работы; оценка изменений пиковых значений систолического и диастолического давления, пиковой частоты сердечных сокращений (ЧСС). Оценка эффективности базовой и комплексной терапии проводилась в динамике лечения. Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – среднеквадратическое отклонение. Отличия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уже через две недели после старта лечения у пациентов основной группы было отмечено улучшение его переносимости, снижение частоты кардиалгических эпизодов, а также увеличение физической активности. По окончании лечения в стационаре были получены следующие результаты суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ): величина суточной продолжительности ишемии миокарда (СПИМ) в группе сравнения уменьшилась с  $33,7 \pm 2,12$  минут до  $30,3 \pm 2,11$  минут ( $t = 1,01$ ;  $p > 0,1$ ); в основной группе – статистически значимо снизилась с  $35,9 \pm 2,52$  минут до  $21,1 \pm 1,21$  минут ( $t = 4,60$ ;  $p < 0,001$ ).

## EFFECT OF COMBINATION THERAPY ON PARAMETERS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CARDIORESPIRATORY PATHOLOGY

K. S. Aleynikova<sup>1</sup>, O. A. Efremova<sup>1</sup>, L. A. Kamyshnikova<sup>1</sup>, E. P. Pogurelskaya<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> National Scientific Center "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology", Kiev, Ukraine

**The study aims** to analyze the effect of the combination of Mexicor and Polyoxidonium on the cardiovascular system in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and concomitant coronary heart disease (CHD). **Material and methods.** We examined 94 patients with stage 3 COPD in the acute phase with concomitant stable CHD, stable effort angina class I–II, and congestive heart failure of the I–II functional class. The main group consisted of 43 patients (35 men, 8 women, average age  $62.0 \pm 4.3$  years), who received, in addition to basic therapy, the immunomodulator Polyoxidonium (tablet form, 12 mg daily, half an hour before meals, 2 times a day for a month) and the cytoprotector Mexicor (1 capsule (100 mg) 3 times a day for a month). The comparison group included 51 patients (42 men and 9 women, average age  $58.0 \pm 4.1$  years) who received only basic therapy, which was based on the recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Before and after treatment, patients underwent 24-hour electrocardiography, bicycle ergometry, with an analysis of the total exercise, assessment of changes in peak values of systolic and diastolic pressure, and peak heart rate. **Results.** A group of patients taking a combination of Polyoxidonium and Mexicor in addition to basic therapy showed a significant decrease in the frequency of chest pain, a decrease in the daily, night, and 24-hour heart rate. In the main group, there was a statistically significant decrease in the average heart rate at rest ( $p < 0.001$ ), an improvement in bicycle ergometry, and an increase in exercise tolerance. The indicator of total work performed increased by 26.8% ( $p < 0.05$ ). A statistically significant increase in the time of performing the load until the manifestation of ST segment depression on the electrocardiogram ( $p < 0.05$ ) was noted.

**Keywords:** coronary heart disease, cardiorespiratory pathology, chronic obstructive pulmonary disease, Mexicor, Polyoxidonium.

**Code:** 14.01.04 Internal Diseases.

**Corresponding Author:** Kseniya S. Aleynikova, e-mail: magorkyshina@mail.ru

Также в основной группе было отмечено достоверное снижение на 27,63 % ( $t = 2,29$ ,  $p < 0,05$ ) числа эпизодов болевой ишемии миокарда (ЭБИМ) с  $4,4 \pm 0,72$  до  $3,5 \pm 0,53$  раза в сутки, а также снижение на 32,17 % ( $t = 4,85$ ;  $p < 0,001$ ) количества «немых» эпизодов ишемии и уменьшение суммарной продолжительности ишемии миокарда (ИМ).

Уменьшение числа и длительности ЭБИМ при использовании препарата Мексикор® подтверждено исследованиями А. А. Фирсова [15], в нашем случае установлено усиление его активности посредством добавления Полиоксидония. Кроме того, на фоне применения комбинации Мексикора и Полиоксидония у пациентов в основной группе статистически значимо уменьшилась степень депрессии сегмента ST с  $1,5 \pm 0,68$  мм до  $0,9 \pm 0,41$  мм ( $t = 2,36$ ;  $p < 0,05$ ).

При оценке клинического эффекта только 18 пациентов из группы сравнения дали положительную субъективную оценку своего состояния. В то время как в основной группе пациентов, получавших дополнительно комбинацию из Полиоксидония и Мексикора, выраженный клинический эффект выявлен у 15 боль-

ных, умеренно-выраженный – у 20 (46,32 %), слабовыраженный – у 6, его отсутствие отмечено у 2 пациентов. Проводимые ранее исследования показали изменения симптоматики болезни на фоне применения Полиоксидония [14]. Результаты данной работы подтверждают, что комбинация Полиоксидония и Мексикора оказывает положительное влияние не только на симптоматику основного и сопутствующего заболеваний, но и на эмоциональное состояние больного.

При анализе данных ЭКГ было установлено, что в обеих группах у пациентов происходит уменьшение дневной, ночной, а также суточной ЧСС, при этом в основной группе зафиксировано достоверное снижение среднего показателя ЧСС в покое ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о положительном влиянии Полиоксидония и Мексикора на ритм сердечных сокращений. При оценке циркадного индекса были получены следующие результаты: у пациентов в группе сравнения значимых изменений не зафиксировано, в основной группе пациентов циркадный индекс имел статистически значимое увеличение с достижением нижней границы нормы ( $1,28 \pm 0,1$ ) (рис.).

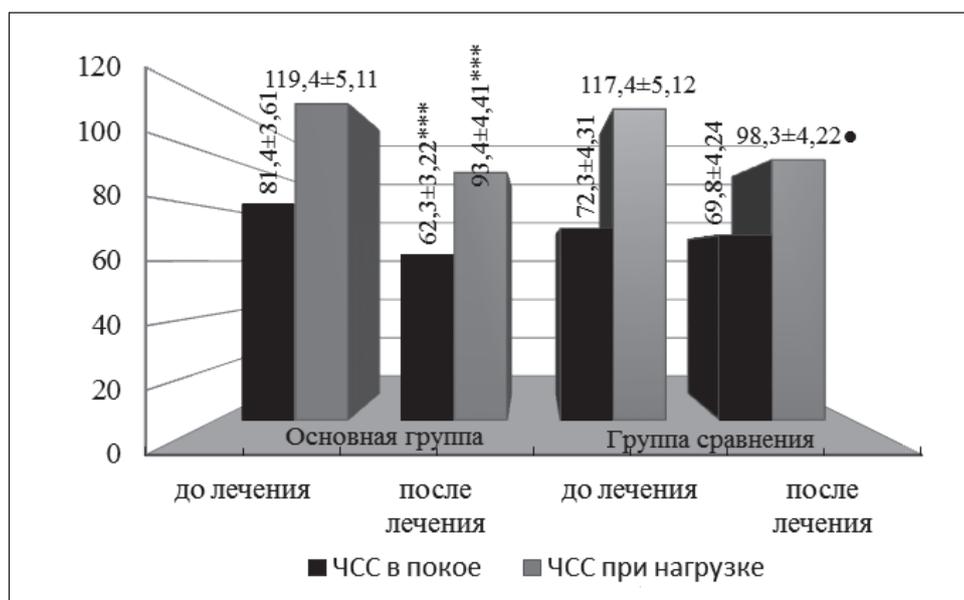


Рис. Данные результатов исследования ЧСС среди пациентов с ХОБЛ тяжелой степени в сочетании с ИБС ССН I-II ФК до и после стационарного лечения:  
 - статистически значимая разница между показателями в основной группе до и после лечения:\*\*\* – ( $p < 0,001$ );  
 - статистически значимая разница между показателями в группе сравнения до и после лечения: ● – ( $p < 0,05$ )

При проведении велоэргометрии пациентам основной группы были получены результаты наиболее значимого снижения суммы положительных отклонений сегмента ST от изолинии. Кроме того, у пациентов, принимающих дополнительно Полиоксидоний и Мексикор, было отмечено достоверное увеличение времени выполнения нагрузки до момента проявления депрессии сегмента ST на ЭКГ ( $p < 0,05$ ). Этот же показатель в группе сравнения не продемонстрировал статистически значимого увеличения ( $p > 0,1$ ).

Применение Мексикора позволяет повысить устойчивость пациентов к физическим нагрузкам [13]. Суммарная выполненная работа – значимый показатель антиишемической активности при назнача-

емой терапии. В основной группе он увеличился на 24,3 % ( $p < 0,05$ ), а в группе сравнения достоверного увеличения не имел ( $p > 0,1$ ). Аналогичные результаты были получены и при исследовании показателя двойного произведения: в основной группе на фоне приема Полиоксидония и Мексикора данный показатель увеличился на 13,9 % ( $p < 0,05$ ), а в группе сравнения его повышение не было статистически значимым ( $p > 0,1$ ).

Изменения пикового систолического давления были статистически значимы у пациентов в основной группе ( $p < 0,01$ ) и не были отмечены в группе сравнения ( $p > 0,1$ ). Аналогичные результаты были получены и при оценке в обеих группах пикового диастолического артериального давления (табл.).

**Исследование антиишемической активности при базовой и комплексной терапии по результатам велоэргометрии**

Показатели	Группы больных			
	Группа сравнения		Основная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Время выполнения физической нагрузки до появления депрессии ST на ЭКГ и/или приступа стенокардии, мин	7,12 ± 0,41	8,05 ± 0,52	7,21 ± 0,59	9,70 ± 0,82 ● ■
Суммарная выполненная работа, мин	299,3 ± 14,3	345,2 ± 17,7*	289,4 ± 12,7	292,4 ± 14,2 ■
Двойное произведение, усл. ед.	147,4 ± 4,1	149,6 ± 3,9	153,5 ± 6,1	174,7 ± 6,5 ● ■
Пиковая ЧСС, уд./мин	116,5 ± 6,2	98,2 ± 3,9**	121,4 ± 4,1	112,7 ± 2,8 ■ ■
Пиковое систол. АД, мм рт. ст.	149,1 ± 6,7	154,2 ± 6,4	159,1 ± 6,9	112,2 ± 6,1 ● ● ● ■ ■ ■
Пиковое диастол. АД, мм рт. ст.	88,1 ± 2,5	85,7 ± 2,1	89,4 ± 2,7	88,4 ± 2,7

Примечание: статистически значимые различия: \* – между показателями группы сравнения до и после лечения: \* – (p < 0,05); \*\* – (p < 0,01); ● – между показателями основной группы до и после лечения: ● – (p < 0,05); ● ● ● – (p < 0,001); ■ – между показателями основной группы и группы сравнения после лечения: ■ – (p < 0,05) ■ ■ – (p < 0,01); ■ ■ ■ – (p < 0,001).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненного исследования показали, что комбинация Мексикора и Полиоксидония оказывает положительное влияние на показатели сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ с сопутствующей стабильной ИБС.

Так, например, было установлено статистически значимое снижение частоты кардиалгии и суточной продолжительности ишемии миокарда посредством стабилизации мембранных структур стенок сосудов на фоне применения комбинации Мексикора и Полиоксидония. Зафиксированы показатели уменьшения дневной, ночной, а также суточной ЧСС в группе пациентов, которым дополнительно были назначены данные препараты, в то время как пациенты из группы сравнения с базовым лечением аналогичных результатов не продемонстрировали.

При проведении велоэргометрии у пациентов основной группы на фоне дополнительного применения комбинации Полиоксидония и Мексикора установлено улучшение показателей сердечно-сосудистой системы: повышение толерантности к физической нагрузке, увеличение суммарно выполненной

работы, улучшение гемодинамических показателей, снижение ишемии миокарда. Значимых изменений аналогичных показателей у пациентов группы сравнения, получающих базовую терапию, не отмечено.

Таким образом, комбинация Полиоксидония и Мексикора в составе комплексной терапии у больных ХОБЛ III степени тяжести в фазе обострения при сочетании с ИБС ССН I–II ФК повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает гемодинамические и электрофизиологические показатели сердечно-сосудистой системы, оказывает антиишемический эффект.

Добавление кардиопротективной терапии к базисной позволяет добиться сохранности кардиомиоцитов, поддержать их функциональную активность, при этом Полиоксидоний, являясь мощным иммуномодулятором, активизирует репаративные и регенеративные процессы в легких, способствуя снижению воспалительных проявлений и повышению оксигенации крови, что, в свою очередь, положительно сказывается на работе сердечно-сосудистой системы.

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

### ЛИТЕРАТУРА

- Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J. M. Risk of Cardiovascular Comorbidity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis // The Lancet Respiratory Medicine. 2015. Vol. 3, No. 8. P. 631–639. DOI 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.

### REFERENCES

- Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J. M. Risk of Cardiovascular Comorbidity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis // The Lancet Respiratory Medicine. 2015. Vol. 3, No. 8. P. 631–639. DOI 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.

2. Bernardi E., Cornellsen V., Grazzi G., Merlo C., Vanhees L., Cogo A. Endothelial Function in COPD vs Coronary Artery Disease and Healthy Controls: An Exploratory Study // *European Respiratory Journal*. 2016. No. 48 P. A2197. DOI 10.1183/13993003.congress-2016.PA2197.
3. Гайнитдинова В. В., Авдеев С. Н., Неклюдова Г. В., Нуралиева Г. С., Байтемерова И. В. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология*. 2019. № 29. С. 35–42. DOI 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42.
4. Areias V., Carreira S., Anciães M., Pinto P., Bárbara C. Comorbidities in Patients with Gold Stage 4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Rev Port Pneumol*. 2014. Vol. 20, No. 1. P. 5–11. DOI 10.1016/j.rppneu.2013.02.004.
5. Cavallès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD // *Eur Respir Rev*. 2013. Vol. 22, No. 130. P. 454–475. DOI 10.1183/09059180.00008612.
6. Vanfleteren L. E. G. W., Spruit M. A., Wouters E. F. M., Franssen F. M. E. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Beyond the Lungs // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016. Vol. 4, No. 11. P. 911–24. DOI 10.1016/S2213-2600(16)00097-7.
7. Айсанов З. Р., Чучалин А. Г., Калманова Е. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность // *Кардиология*. 2019. № 59. С. 24–36. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
8. Carter P., Lagan J., Fortune C., et al. Association of Cardiovascular Disease with Respiratory Disease // *J Am Coll Cardiol*. 2019. No. 73. P. 2166–2177. DOI 10.1016/j.jacc.2018.11.063.
9. Prevention, Diagnosis and Management of COPD: Global Strategy – 2020. URL: <https://goldcopd.org/gold-reports/> (дата обращения: 05.02.2021).
10. Хроническая обструктивная болезнь легких : клинич. рек. 2018. URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/> (дата обращения: 02.02.2021).
11. Стабильная ишемическая болезнь сердца : клинич. рек. 2020. Рос. кардиолог. общество. URL: <https://scardio.ru/rekomendacii/> (дата обращения: 04.02.2021).
12. Ефремова О. А., Камышникова Л. А., Шелякина Е. В., Шкилева И. Ю., Ходош Э. М., Ефименко Е. В. Роль хронической обструктивной болезни легких в развитии полиморбидной патологии // *Научный результат. Медицина и фармация*. 2016. Т. 2, № 4. С. 13–18.
13. Дорофеева С. Г., Шелухина А. Н. Изучение использования препаратов «Мексикор» и «Полиоксидоний» в лечении больных с ишемической болезнью сердца // *Интеллектуальный потенциал общества как драйвер инновационного развития науки : сб. статей Междунар. науч.-практич. конф. 28 декабря 2019 г, г. Оренбург / в 3 ч. Ч. 3. Уфа : OMEGA SCIENCE, 2019. С. 153–156.*
14. Моисеева Е. Л., Соловьёв К. И., Гришенков Г. В. Опыт клинического применения Полиоксидония в комплексной терапии заболеваний органов дыхания // *РМЖ. Болезни дыхательных путей*. 2007. № 7. С. 59–69.
15. Фирсов А. А. Новые аспекты современной цитопротекторной терапии на примере опыта клинического применения препарата «Мексикор» // *Современная медицина*. 2017. № 1. С. 112–113.
2. Bernardi E., Cornellsen V., Grazzi G., Merlo C., Vanhees L., Cogo A. Endothelial Function in COPD vs Coronary Artery Disease and Healthy Controls: An Exploratory Study // *European Respiratory Journal*. 2016. No. 48 P. A2197. DOI 10.1183/13993003.congress-2016.PA2197.
3. Gainitdinova V. V., Avdeev S. N., Nekliudova G. V., Nuralieva G. S., Baitemerova I. V. Vliianie soputstvuushchikh serdechno-sosudistykh zabolevanii na techenie i prognoz khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh // *Pulmonologiya*. 2019. No. 29. P. 35–42. DOI 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42. (In Russian).
4. Areias V., Carreira S., Anciães M., Pinto P., Bárbara C. Comorbidities in Patients with Gold Stage 4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Rev Port Pneumol*. 2014. Vol. 20, No. 1. P. 5–11. DOI 10.1016/j.rppneu.2013.02.004.
5. Cavallès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD // *Eur Respir Rev*. 2013. Vol. 22, No. 130. P. 454–475. DOI 10.1183/09059180.00008612.
6. Vanfleteren L. E. G. W., Spruit M. A., Wouters E. F. M., Franssen F. M. E. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Beyond the Lungs // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016. Vol. 4, No. 11. P. 911–24. DOI 10.1016/S2213-2600(16)00097-7.
7. Aisanov Z. R., Chuchalin A. G., Kalmanova E. N. Khronicheskaiia obstruktivnaia bolezn legkikh i serdechno-sosudistaia komorbidnost // *Kardiologiya*. 2019. No. 59. P. 24–36. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>. (In Russian).
8. Carter P., Lagan J., Fortune C., et al. Association of Cardiovascular Disease with Respiratory Disease // *J Am Coll Cardiol*. 2019. No. 73. P. 2166–2177. DOI 10.1016/j.jacc.2018.11.063.
9. Prevention, Diagnosis and Management of COPD: Global Strategy – 2020. URL: <https://goldcopd.org/gold-reports/> (accessed: 05.02.2021).
10. Khronicheskaiia obstruktivnaia bolezn legkikh : klinich. rek. 2018. URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/> (accessed: 02.02.2021). (In Russian).
11. Stablnaya ishemicheskaiia bolezn serdtsa : klinich. rek. 2020. Ros. kardiolog. obshchestvo. URL: <https://scardio.ru/rekomendacii/> (accessed: 04.02.2021). (In Russian).
12. Efremova O. A., Kamyshnikova L. A., Sheliakina E. V., Shkileva I. Yu., Khodosh E. M., Efimenko E. V. Rol khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh v razvitii polimorbidnoi patologii // *Nauchnyi rezultat. Meditsina i farmatsiya*. 2016. Vol. 2, No. 4. P. 13–18. (In Russian).
13. Dorofeeva S. G., Shelukhina A. N. Izuchenie ispolzovaniia preparatov “Meksikor” i “Polioksidonii” v lechenii bolnykh s ishemicheskoi bolezniiu serdtsa // *Intellektualnyi potentsial obshchestva kak draiver innovatsionnogo razvitiia nauki : Collection of articles of International scientific and practical conference, December 28, 2019, Orenburg / in 3 parts. Pt. 3. Ufa : OMEGA SCIENCE, 2019. P. 153–156. (In Russian).*
14. Moiseeva E. L., Solovov K. I., Grishenkov G. V. Opyt klinicheskogo primeneniia Polioksidonii v kompleksnoi terapii zabolevanii organov dykhanii // *RMZh. Bolezni dykhatelnykh putei*. 2007. No. 7. P. 59–69. (In Russian).
15. Firsov A. A. Novye aspekty sovremennoi tsitoprotektrornoj terapii na primere opyta klinicheskogo primeneniia preparata “Meksikor” // *Sovremennaia meditsina*. 2017. No. 1. P. 112–113. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Алейникова Ксения Сергеевна** – аспирант кафедры факультетской терапии, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия.

ORCID: 0000-0001-6081-9235.

E-mail: magorkyshina@mail.ru

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

ORCID: 0000-0002-6395-1626.

E-mail: efremova@bsu.edu.ru

**Камышникова Людмила Александровна** – 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

**Погурельская Елена Павловна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Институт кардиологии им. академика Н. Д. Стражеско, Киев, Украина.

ORCID: 0000-0003-4717-6823.

E-mail: selenaoxyx@gmail.com

**ABOUT THE AUTHORS**

**Kseniya S. Aleynikova** – Postgraduate, Faculty Therapy Department, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.

ORCID: 0000-0001-6081-9235.

E-mail: magorkyshina@mail.ru

**Olga A. Efremova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Faculty Therapy Department, Medical Institute, Belgorod State 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

**Elena P. Pogurelskaya** – Candidate of Sciences (Medicine), Researcher, National Scientific Center “M. D. Strazhesko Institute of Cardiology”, Kiev, Ukraine.

ORCID: 0000-0003-4717-6823.

E-mail: selenaoxyx@gmail.com

# ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ И ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Л. Д. Белоцерковцева, И. И. Мордовина, Е. Н. Ерченко, И. А. Кудринских

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель** – изучить течение и исходы многоплодной и одноплодной беременности на фоне гестационного сахарного диабета. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 131 случая течения и исходов родов у пациенток с многоплодной и одноплодной беременностью, осложненной и неосложненной гестационным сахарным диабетом. **Результаты.** Многоплодная и одноплодная беременность на фоне гестационного сахарного диабета наиболее часто осложнялась плацентарной недостаточностью и преждевременными родами ( $p < 0,01$ ). Период новорожденности у детей из двойни, чьи матери перенесли гестационный сахарный диабет, статистически значимо чаще осложнялся гипогликемией, неонатальной желтухой, крайней незрелостью, что потребовало стационарного лечения и интенсивной терапии. Вероятнее всего, эти осложнения при многоплодной беременности обусловлены гиперинсулинизмом, который сформировался у плода во II и III триместре гестации на фоне гипергликемии при некомпенсированном гестационном сахарном диабете у женщины.

**Ключевые слова:** диабет, многоплодная беременность, гестационный сахарный диабет, плацентарно-плодный коэффициент.

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

**Автор для переписки:** Мордовина Инна Игоревна, e-mail: mar-mariot@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Эволюционно организм женщины приспособлен к вынашиванию только одного плода, тогда как многоплодная беременность представляет собой классическую модель фетоплацентарной недостаточности. Частота многоплодной беременности, по данным разных авторов, составляет от 1,5 до 2,5 % случаев. Отличительная особенность течения многоплодной беременности – высокая частота осложнений. К ним

относятся преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, аномалии развития плода, невынашивание, кровотечение, высокая перинатальная заболеваемость и смертность, гестационный сахарный диабет (ГСД) [1–2]. С целью обеспечения нормального развития плода у матери изменяется регуляция метаболизма глюкозы, катаболические процессы начинают преобладать над анаболическими, с большей выраженностью на поздних сроках гестации. Происходит

## FEATURES OF THE COURSE OF MULTIPLE AND SINGLETON PREGNANCY IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

L. D. Belotserkovtseva, I. I. Mordovina, E. N. Erchenko, I. A. Kudrinskikh

Surgut State University, Surgut, Russia.

**The study aims** to examine the course of multiple and singleton pregnancies and their outcomes associated with gestational diabetes mellitus. **Material and methods.** A retrospective analysis of 131 cases of the course and outcomes of labor in patients with multiple and singleton pregnancies, complicated and not complicated by gestational diabetes mellitus was performed. **Results.** Multiple and singleton pregnancies with gestational diabetes mellitus were typically complicated by placental insufficiency and preterm birth ( $p < 0.01$ ). The neonatal period in twin children whose mothers had gestational diabetes mellitus was statistically significantly more likely to be complicated by hypoglycemia, neonatal jaundice, extreme immaturity, which required inpatient treatment and intensive care. Most likely, these complications in multiple pregnancy are caused by hyperinsulinism, which developed in the fetus in the II and III trimesters of gestation affected by hyperglycemia in uncompensated gestational diabetes mellitus in a woman.

**Keywords:** diabetes, multiple pregnancy, gestational diabetes mellitus, fetoplacental ratio.

**Code:** 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

**Corresponding Author:** Inna I. Mordovina, e-mail: mar-mariot@yandex.ru

повышение уровня гликемии, инсулинемии и жирных кислот [3]. Наиболее часто предрасполагающими факторами в развитии ГСД выступают метаболические нарушения у матери, ГСД в анамнезе, сахарный диабет у ближайших родственников, возраст матери более 30 лет, многоплодная беременность, мертворождения в анамнезе [4–5]. По данным «Федерального регистра сахарного диабета», на 1 января 2019 г. в Российской Федерации на диспансерном учете состояли 4,58 млн человек (3,1 % населения), из них: 4,2 млн (92 %) – с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, 256 тыс. (6 %) – с СД 1-го типа и 90 тыс. (2 %) – с другими типами СД, в том числе с ГСД – 8 006 человек [6].

Диабет во время беременности ассоциирован с краткосрочными и долгосрочными неблагоприятными последствиями для матери и ребенка. Все типы диабета связаны с повышенным риском гипертонических расстройств во время беременности, макросомии плода, неонатальной заболеваемости и перинатальной смертности, метаболических нарушений у детей в течение жизни [3–5, 7–8].

Данные отечественной и зарубежной литературы о степени влияния ГСД на течение и исходы многоплодной беременности неоднозначны и иногда противоречивы, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения.

**Цель** – изучить особенности течения и исходы многоплодной и одноплодной беременности на фоне гестационного сахарного диабета.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 131 истории родов пациенток, наблюдавшихся в БУ «Сургутский клинический перинатальный центр» за период 2015–2017 гг.: 69 пациенток – с многоплодной и одноплодной беременностью, осложненной ГСД, и 62 пациентки – с многоплодной и одноплодной беременностью без ГСД. Всем пациенткам было проведено клинико-лабораторное обследование: антропометрические измерения (вес до беременности, рост, индекс массы тела, общая прибавка веса за беременность); трехкратное определение уровня глюкозы в цельной кро-

ви (I, II и III триместр); обследование новорожденных (определение уровня глюкозы, антропометрические данные); измерение плацентарно-плодного коэффициента (ППК). При нормальных показателях гликемии в I триместре всем пациентам согласно клиническим рекомендациям проводился пероральный глюкозотолерантный тест в 24–28 недель. Далее пациентки были разделены на группы: группа 1 – 22 пациентки с многоплодной беременностью (двойней) на фоне ГСД; группа 2 – 47 пациенток с одноплодной беременностью на фоне ГСД; группа 3 – 31 пациентка с многоплодной беременностью без ГСД; группа 4 (контрольная) – 31 пациентка с одноплодной беременностью без ГСД. Критериями включения в исследование в группы 1 и 2 был диагностированный ГСД во время беременности. К критериям исключения относились наличие ВИЧ-инфекции, беременность монохориальной двойней.

Сравнительный статистический анализ качественных показателей проводили с использованием углового преобразования Фишера ( $\phi$ ), количественные показатели представлены в виде медианы (Me) 25-го и 75-го процентилей, для оценки их различий использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни, результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток во всех четырех группах был сопоставим и не имел статистически значимых различий: 34 (26–35), 33 (28–37) года, 31 (27,4–39) год и 30 (28–35) лет соответственно ( $p > 0,05$ ), при этом женщины старше 30 лет статистически значимо чаще встречались в группе 3 с многоплодной беременностью без ГСД: 68,20 %; 68,10 %; 90,60 % и 61,30 % соответственно ( $\phi^{1-4} = 0,52$ ;  $\phi^{2-4} = 0,62$  ( $p > 0,05$ );  $\phi^{3-4} = 3,26$  ( $p < 0,01$ )).

Масса тела до беременности и индекс массы тела у всех обследованных женщин не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). В группах 1 и 3 у женщин с многоплодной беременностью общая прибавка веса за беременность статистически значимо превышала этот показатель у женщин с одноплодной беременностью из групп 2 и 4 (табл. 1).

Таблица 1

Анализ массы тела у обследуемых женщин

Факторы риска	Группа 1 n = 22	Группа 2 n = 47	Группа 3 n = 31	Группа 4 n = 31	p
Вес до беременности	70 (62,5–82)	79,3 (65,7–98)	64,0 (55,0–75,0)	73 (67,7–85)	$p^{1-4} = 0,42$ $p^{2-4} = 0,23$ $p^{3-4} = 0,55$
ИМТ до беременности	25,4 (22,2–28,7)	29,9 (24,3–37,5)	23,5 (20,9–26,9)	27,4 (25,9–30,8)	$p^{1-4} = 0,11$ $p^{2-4} = 0,35$ $p^{3-4} = 0,10$
Общая прибавка веса во время беременности	13 (10–20)	8,7 (5,5–12,2)	17 (10–20)	7,7 (5,4–11,6)	$p^{1-4} = 0,0002^*$ $p^{2-4} = 0,75$ $p^{3-4} = 0,0003^*$

Примечание: \* – статистически значимые различия показателей.

Среди пациенток с многоплодной беременностью (группы 1 и 3) преобладали женщины с нормальным индексом массы тела. Среди женщин с одноплодной беременностью и ГСД (группа 2) чаще встречались пациентки с ожирением различной

степени тяжести: ИМТ – 29,9 (24,3–37,5). При многоплодной беременности без ГСД (группа 3) общая прибавка веса во время беременности составила 17 (10–20) кг, т. е. была наибольшей среди всех групп обследования.

Необходимо отметить, что показатели исходного веса, ИМТ, общей прибавки массы тела при многоплодии имеют относительную информативность. Для их интерпретации необходимо изучить методы контроля

за уровнем калорийности принимаемой пищи, показатели ежедневной гликемии, образ жизни и питания беременной, а также эффективность коррекции глюкозы крови (рис. 1).

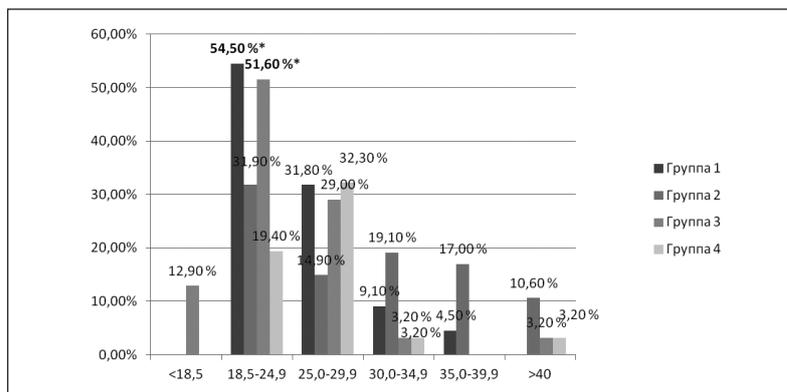


Рис. 1. Распределение женщин по индексу массы тела:  
\* – статистически значимые показатели

Анализ соматического анамнеза пациенток выявил, что в основных группах 1–3 статистически значимо чаще встречалась анемия различной степени тяжести по сравнению с контрольной группой 4: 63,60 %; 68,10 %; 78,00 % и 25,80 % соответственно ( $\varphi^{1-4} = 2,08$ ;  $\varphi^{2-4} = 3,78$ ;  $\varphi^{3-4} = 4,27$  ( $p < 0,01$ )) (рис. 2). Артериальная гипертензия статистически значимо чаще отмечалась в группе 2 (пациентки с одноплодной беременностью

и ГСД) – 19,1 % ( $\varphi^{2-4} = 2,35$ ;  $p < 0,01$ ). Заболевания щитовидной железы в анамнезе также выявлены в группе 1 (31,80 %) и 2 (31,90 %) у пациенток с ГСД, а также в контрольной группе 4 (6,40 %), ( $\varphi^{1-4} = 2,03$ ;  $p < 0,05$ ); ( $\varphi^{2-4} = 2,46$ ;  $p < 0,01$ ). Заболеваниями почек чаще страдали пациентки с многоплодной беременностью у группы 1 (22,7 %) и группы 3 (29,03 %), ( $\varphi^{1-2} = 1,87$ ;  $p < 0,05$ ); ( $\varphi^{3-2} = 2,71$ ;  $p < 0,01$ ).

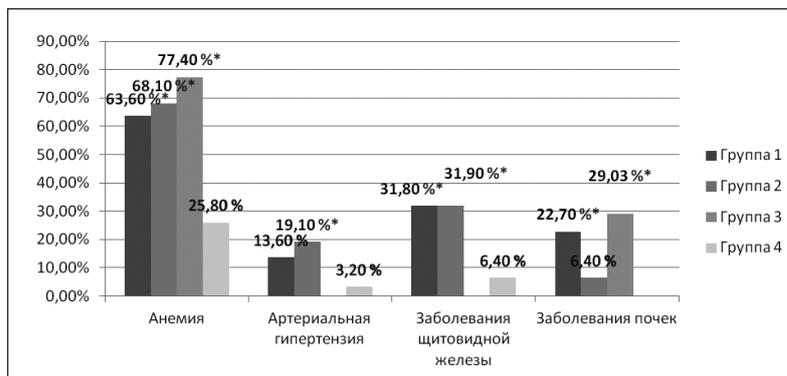


Рис. 2. Анализ соматического статуса обследуемых пациенток:  
\* – статистически значимые показатели

Во всех обследуемых группах, кроме контрольной, имелись пациентки с беременностью, наступившей

после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (табл. 2).

Таблица 2

Способ наступления беременности

Способы наступления беременности	Группа 1 n = 22	Группа 2 n = 47	Группа 3 n = 31	Группа 4 n = 31	Ф, р
Самостоятельная беременность	14 (63,6 %)	46 (97,9 %)	21 (69,00 %)	31 (100 %)	$\varphi^{4-1} = 4,64^*$ ; $p^{4-1} < 0,01^*$ ; $\varphi^{4-2} = 1,627$ ; $p^{4-2} > 0,05$ ; $\varphi^{4-3} = 4,75^*$ ; $p^{4-3} < 0,01^*$ ;
Применение ВРТ	8 (36,4 %)	1 (2,1 %)	10 (31,00 %)	0	$\varphi^{1-2} = 3,88^*$ ; $p^{1-2} < 0,01^*$ ; $\varphi^{3-2} = 3,96^*$ ; $p^{3-2} < 0,01^*$ ;

Примечание: \* – статистически значимые различия показателей.

Течение гестации у половины пациенток с многоплодной беременностью с ГСД и без него осложнялось невынашиванием в группе 1 (50,00 %) и группе 3 (45,20 %) (рис. 3). Истмико-цервикальная недостаточность диагностировалась только у пациенток с многоплодной беременностью. Признаки хронической

плацентарной недостаточности (гемодинамические нарушения, синдром задержки роста плода и др.) во время беременности наиболее часто выявлялись у пациенток с многоплодной беременностью в группе 1 с ГСД (50,00 %) и в группе 3 без ГСД (57,40 %), ( $\phi^{1-4} = 2,37$  ( $p < 0,01$ );  $\phi^{2-4} = 4,70$  ( $p < 0,01$ )).

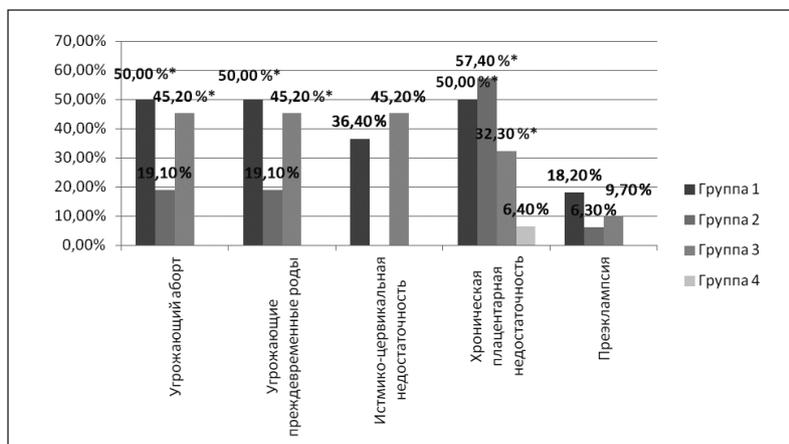


Рис. 3. Осложнения данной беременности:  
\* – статистически значимые показатели

Уровень гликемии в I триместре был статистически значимо выше у пациенток с ГСД в группах 1 и 2 по сравнению с контрольной группой 4 ( $p = 0,0009591-4$ ;  $p = 0,000012-4$ ) (рис. 4).

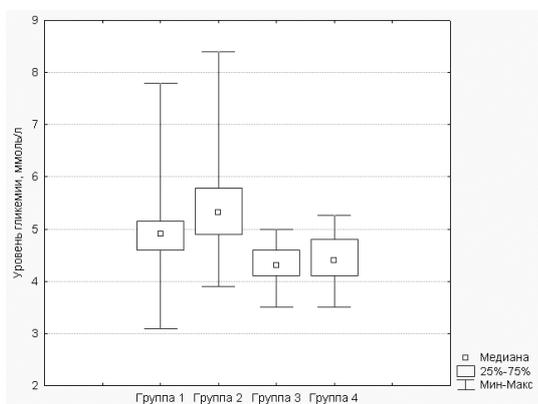


Рис. 4. Уровень гликемии в I триместре (ммоль/л)

В III триместре уровни гликемии во всех группах не имели статистически значимых различий, однако были повышены у пациенток с ГСД в группах 1 и 2 по сравнению с женщинами без ГСД в группах 3 и 4 (рис. 6).

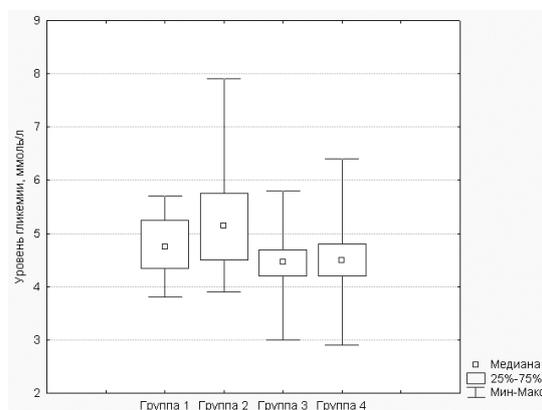


Рис. 6. Уровень гликемии в III триместре (ммоль/л)

Во II триместре высокие уровни гликемии сохранялись у пациенток с одноплодной беременностью и ГСД в группе 1 (рис. 5).

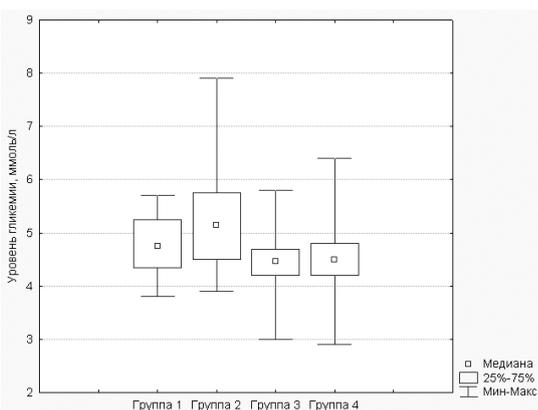


Рис. 5. Уровень гликемии во II триместре (ммоль/л)

У пациенток с ГСД инсулинотерапия проводилась при многоплодной беременности – 13 (13,6 %) пациенткам группы 1; при одноплодной беременности – 38 (80,90 %) пациенткам группы 2, статистически значимые различия:  $\phi = 4,24$ ;  $p < 0,01$ .

50,00 % пациенток (11 человек) с многоплодной беременностью и ГСД из группы 1 были родоразрешены раньше срока – в 36,2 (35,5–37,6) недели, что статистически значимо превышало данный показатель (10,60 % (5 человек)) у пациенток с одноплодной беременностью из группы 2 – 39,2 (37,6–40,1) недели ( $\phi = 3,51$ ;  $p < 0,01$ ). Оперативное родоразрешение чаще требовалось женщинам с многоплодием из групп 1 и 3 (86,40 % и 77,40 % соответственно) по сравнению с группами 2 и 4 (23,4 % и 41,90 % соответственно),  $p < 0,01$ . Акушерские кровотечения осложняли течение многоплодной беременности в группе 1 – в 9,10 % случаев (2 пациентки), и группе 3 – в 19,35 % случаев (6 пациенток).

У новорожденных в группах 1 и 3 женщин с многоплодной беременностью отмечались статистически значимо более низкие показатели массы тела и роста при рождении ( $p < 0,001$ ), что при отсутствии дискор-

дантного типа развития плодов, а также при более ранних сроках родоразрешения характерно для многоплодия (табл. 3).

Таблица 3

Масса тела и рост новорожденных при рождении

Вес и рост при рождении	Группа 1 n = 44	Группа 2 n = 47	Группа 3 n = 61	Группа 4 n = 31	p
Вес, г	2 535 (2 290–2 725)	3 500 (3 100–3 800)	2 695 (2 160–2 950)	3 500 (3 200–3 870)	$p = 0,00001^{1 и 2*}$ $p = 0,06354^{1 и 3}$ $p = 0,00001^{1 и 4*}$
Рост, см	47,5 (46–49)	53 (50–55)	49,4 (47–51)	54 (51–56)	$p = 0,00001^{1 и 2*}$ $p = 0,08554^{1 и 3}$ $p = 0,00001^{1 и 4*}$

Примечание: \* – статистически значимые различия показателей.

Анализ состояния детей при рождении выявил, что в группе 1 статистически значимо чаще отмечались неонатальная желтуха и крайняя незрелость новорожденных. Наличие затяжной желтухи у новорожденных можно объяснить полицитемией и незрелостью ферментных систем печеночных клеток, харак-

терных для детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. Хроническая внутриутробная гипергликемия приводит к усилению обменных процессов и повышает потребность тканей в кислороде, что приводит к развитию полицитемии, гипоксии, дыхательным расстройствам, незрелости органов и систем (табл. 4).

Таблица 4

Состояние новорожденных

Нозологии	Группа 1 n = 44	Группа 2 n = 47	Группа 3 n = 61	Группа 4 n = 31	φ, p
Врожденные пороки развития, хромосомные аномалии	4 (9,10 %)	4 (8,51 %)	2 (3,23 %)	0	$\phi^{1-2} = 0,0792$ ; $p^{1-2} > 0,05$ ; $\phi^{1-3} = 0,902$ ; $p^{1-3} > 0,05$ ; $\phi^{2-3} = 0,998$ ; $p^{2-3} > 0,05$ ;
Синдром дыхательных расстройств	2 (4,54 %)	4 (8,51 %)	6 (9,68 %)	0	$\phi^{1-2} = 0,628$ ; $p^{1-2} > 0,05$ ; $\phi^{1-3} = 0,728$ ; $p^{1-3} > 0,05$ ; $\phi^{2-3} = 0,175$ ; $p^{2-3} > 0,05$ ;
Гипотрофия	8 (18,20 %)	0	8 (12,90 %)	0	$\phi^{1-3} = 0,524$ ; $p^{1-3} > 0,05$ ;
Неонатальная желтуха	20 (45,50 %)	6 (12,77 %)	18 (29,03 %)	0	$\phi^{1-2} = 2,899$ ; $p^{1-2} < 0,01^*$ ; $\phi^{1-3} = 1,226$ ; $p^{1-3} > 0,05$ ; $\phi^{2-3} = 1,760$ ; $p^{2-3} < 0,05^*$ ;
Крайняя незрелость новорожденного	22 (50,00 %)	0	10 (16,12 %)	0	$\phi^{1-3} = 2,669$ ; $p^{1-3} < 0,01^*$ ;
Диабетическая фетопатия	0	2 (4,26 %)	0	0	

Примечание: \* – статистически значимые различия показателей.

Одним из проявлений метаболических нарушений у новорожденных при ГСД у матери является гипогликемия. Это обусловлено развитием внутриутробной гиперинсулинемии у плода вследствие гипергликемии матери. У таких детей снижены гликогенсинтетическая функция печени, глюконеогенез и секреция глюкагона [3]. Уровень глюкозы крови был проанализирован у новорожденных: у 44 – при сочетании у матери многоплодия и ГСД; у 47 – матери только с ГСД; у 61 – только при многоплодии у матери; у 31 – женщины контрольной группы 4 (рис. 7). Анализ уровня глюкозы при рождении выявил статистически значимое снижение данного показателя у всех детей из группы 1 в раннем неонатальном периоде жизни, что объяснимо с позиций влияния фетальной гипергликемии и гиперинсулинемии на ребенка в период внутриутробного развития на фоне повышенного уровня глюкозы у их матери с сохранением повышенных параметров продукции инсулина при нормальном поступлении углеводов к нему с пищей в раннем неонатальном периоде. Осложнения периода новорожденности у детей женщин этой группы потребовали стационарного лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии и отделения патологии новорожденных в 54,54 % случаев (24 ребенка), что статистически значимо выше, чем в группе 2 женщин с одноплодной беременностью и ГСД – 27,66 % случаев (13 человек,  $\phi^{1-2}=2,145$ ;  $p < 0,05$ ) и в группе 3 женщин с многоплодной беременностью без ГСД – 29,00 % случаев (18 человек,  $\phi^{1-3} = 1,879$ ;  $p < 0,05$ ).

Оценка массы плаценты и расчет плацентарно-плодного коэффициента позволяют определить функциональность состояния системы «мать – плацен-

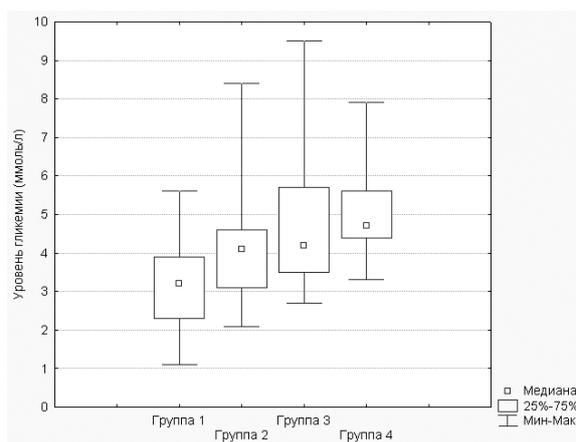


Рис. 7. Уровень гликемии у новорожденных в исследуемых группах (ммоль/л)

та – плод». Анализ данных показателей в исследуемых группах выявил, что в группе 1 у женщин с многоплодной беременностью и ГСД масса плаценты была статистически значимо меньше, чем у женщин с одноплодной беременностью в группах 2 и 4 ( $p < 0,01$ ) (табл. 5). При этом плацентарно-плодный коэффициент в группе 1 был самым высоким ( $p < 0,01$ ), что можно объяснить развитием компенсаторной гиперплазии плаценты, направленной на компенсаторное поддержание нормальной функции плода. В группе 3 у женщин с многоплодной беременностью без ГСД выявлены самые низкие масса плаценты, а также вес у детей и масса тела при рождении, что характерно для нормального течения беременности при бихориальном типе многоплодия.

Таблица 5

#### Плацентарно-плодный коэффициент

Показатель	Группа 1 n = 44	Группа 2 n = 47	Группа 3 n = 61	Группа 4 n = 31	p
	(Q25–Q75)				
Масса последа, г	381 (318–481)	445 (408–528)	345 (274–406)	441 (411–517)	$p^{1-2} = 0,00044^*$ $p^{1-3} = 0,05881$ $p^{1-4} = 0,00040^*$
Плацентарно-плодный коэффициент	0,16 (0,13–0,17)	0,13 (0,12–0,14)	0,13 (0,12–0,15)	0,13 (0,12–0,15)	$p^{1-2} = 0,00667^*$ $p^{1-3} = 0,01545^*$ $p^{1-4} = 0,00028^*$

Примечание: \* – статистически значимые различия показателей.

#### ВЫВОДЫ

Многоплодная и одноплодная беременность на фоне гестационного сахарного диабета у каждой второй женщины осложнялась плацентарной недостаточностью. Преждевременные роды статистически значимо чаще отмечались при многоплодной беременности на фоне ГСД. Период новорожденности у детей из двойни на фоне ГСД достоверно чаще осложнялся нарушением обменных процессов, что выражалось гипогликемией, неонатальной желтухой, крайней незрелостью и требовало стационарного лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а также отделения патологии новорожденных.

Вероятнее всего, эти осложнения у детей женщин с многоплодной беременностью и ГСД обусловлены более выраженными метаболическими нарушениями во внутриутробном периоде на фоне фетальной гипергликемии и гиперинсулинемии. Учитывая, что именно в этой группе женщины реже находились на инсулинотерапии (13,6 %), требуется более тщательное изучение влияния инсулина на течение и исходы осложненной гестационным сахарным диабетом беременности с двойней.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Краснополский В. И., Новикова С. В., Цивцивадзе Е. Б., Жарова А. А. Ведение беременности и родов при многоплодной беременности // Альманах клинической медицины. 2015. № 37. С. 32–40.
2. Калашникова И. В., Бабалиева Г. Н., Пятигорская А. И. Ведение беременности и родов при многоплодной беременности // Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт : сб. тр. 27-й междунар. науч.-практ. конф. Белгород, 2020. С. 53–55.
3. Chiefari E., Arcidiacono B., Foti D., Brunetti A. Gestational Diabetes Mellitus: An Updated Overview // J Endocrinol Invest. 2017. No. 40 (9). P. 899–909.
4. IDF Diabetes Atlas, 9th Edition 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org/> (дата обращения: 04.11.2020).
5. Гестационный сахарный диабет : клинич. рек. МЗ РФ, 2016. 27 с.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й вып., доп. М., 2019. 212 с.
7. Конченкова Е. Н., Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В. Диагностика и гликемический контроль гестационного сахарного диабета: реалии и перспективы // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 2. С. 75–85.
8. Белоцерковцева Л. Д., Киличева И. И., Иванников С. Е., Конченкова Е. Н. Ведение беременности при гестационном сахарном диабете // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т. 19, № 3. С. 40–44.

## REFERENCES

1. Krasnopolskii V. I., Novikova S. V., Tsivtsivadze E. B., Zharova A. A. Vedenie beremennosti i rodov pri mnogoplodnoi beremennosti // Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2015. No. 37. P. 32–40. (In Russian).
2. Kalashnikova I. V., Babaliev G. N., Ptiatigorskaja A. I. Vedenie beremennosti i rodov pri mnogoplodnoi beremennosti // Nauka i obrazovanie: otechestvennyi i zarubezhnyi opyt : Collection of Works of the 27th International Scientific-Practical Conference. Belgorod, 2020. P. 53–55. (In Russian).
3. Chiefari E., Arcidiacono B., Foti D., Brunetti A. Gestational Diabetes Mellitus: An Updated Overview // J Endocrinol Invest. 2017. No. 40 (9). P. 899–909.
4. IDF Diabetes Atlas, 9th Edition 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org/> (accessed: 04.11.2020).
5. Gestatsionnyi sakharnyi diabet : Clinical Guidelines. MZ RF, 2016. 27 p. (In Russian).
6. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bolnym sakharnym diabetom / Eds. I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu. Maiorov. 9th ed., revised. Moscow, 2019. 212 p. (In Russian).
7. Konchenkova E. N., Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V. Diagnosis and Glycemic Control of Gestational Diabetes Mellitus: Challenges and Prospects // Vestnik SurGU. Medicina. 2019. No. 2. P. 75–85. (In Russian).
8. Belotserkovtseva L. D., Kilicheva I. I., Ivannikov S. E., Konchenkova E. N. Vedenie beremennosti pri gestatsionnom sakharnom diabete // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2020. Vol. 19, No. 3. P. 40–44. (In Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

E-mail: [info@surgut-kpc.ru](mailto:info@surgut-kpc.ru)

**Мордовина Инна Игоревна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

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

**Ерченко Елена Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: [een79@yandex.ru](mailto:een79@yandex.ru)

**Кудринских Ирина Алексеевна** – преподаватель кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: [irischka-kudrs@mail.ru](mailto:irischka-kudrs@mail.ru)

## ABOUT THE AUTHORS

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

E-mail: [info@surgut-kpc.ru](mailto:info@surgut-kpc.ru)

**Inna I. Mordovina** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

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

**Elena N. Erchenko** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: [een79@yandex.ru](mailto:een79@yandex.ru)

**Irina A. Kudrinskikh** – Lecturer, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: [irischka-kudrs@mail.ru](mailto:irischka-kudrs@mail.ru)

# РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ФОРМИРОВАНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА

Е. Н. Николаев<sup>1</sup>, А. В. Демина<sup>1</sup>, Д. С. Лобанов<sup>2</sup>, К. В. Мазайшвили<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup> Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

<sup>3</sup> Флебологический центр «Антирефлюкс», Москва, Россия

**Цель** – проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью в Сургутской окружной клинической больнице за период с 2009 по 2019 г. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов формирования артериовенозных фистул у 358 пациентов с терминальной формой хронической почечной недостаточности, а также поиск в научной литературе результатов исследований структуры осложнений послеоперационного периода у пациентов с постоянным сосудистым доступом, находящихся на гемодиализе, для сопоставления с результатами данного исследования. Глубина поиска – 8 лет. **Результаты.** Всего за 11 лет в Центре диализа Сургутской окружной клинической больницы были сформированы постоянные сосудистые доступы – артериовенозные фистулы – 358 пациентам: 139 (38,8 %) женщинам и 219 (61,2 %) мужчинам. Длительность получения заместительной терапии в среднем составила 7,84 года.

**Ключевые слова:** артериовенозная фистула, осложнения, тромбоз, почечная недостаточность, гемодиализ, сосудистый доступ.

**Шифр специальности:** 14.01.17 Хирургия.

**Автор для переписки:** Николаев Евгений Николаевич, e-mail: jeka.nickolaev@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность терминальной стадии хронической почечной недостаточности возрастает во всем мире и достигает 0,1 % (6 908 440 человек) от общего количества обследованных пациентов с хронической болезнью почек [1]. Все больше пациентов (от 4,9 до 9,7 млн человек) нуждаются в заместительной почеч-

ной терапии, однако получают ее не все. Согласно данным систематического обзора доступности пациентам лечения с терминальной формой хронической почечной недостаточности (ТСХПН), опубликованным австралийским Институтом глобального здоровья (George Institute for Global Health), в 2010 г. заместительную терапию получили 2,618 млн человек во всем

## RETROSPECTIVE RESULTS OF SURGICAL FORMATION AND FUNCTIONING OF PERMANENT VASCULAR ACCESS

E. N. Nikolaev<sup>1</sup>, A. V. Demina<sup>1</sup>, D. S. Lobanov<sup>2</sup>, K. V. Mazayshvili<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup> Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

<sup>3</sup> Phlebology Centre "Antireflux", Moscow, Russia

**The study aims** to analyze the results of surgical treatment of patients with end-stage renal disease in the Surgut Regional Clinical Hospital for the period from 2009 to 2019. **Material and methods.** A retrospective analysis of the results of arteriovenous fistula formation in 358 patients with end-stage renal disease is carried out. A search for the results of studies on the complications structure in the postoperative period in hemodialysis patients with permanent vascular access in the scientific literature is made. The results of this study are compared with findings from the literature. Search depth is 8 years. **Results.** Within 11 years, permanent vascular accesses (arteriovenous fistulas) were formed in 358 patients at the Dialysis Center of the Surgut Regional Clinical Hospital. Among those patients are 139 (38.8%) women and 219 (61.2%) men. The duration of receiving substitution therapy was on average 7.84 years.

**Keywords:** arteriovenous fistula, complications, thrombosis, renal failure, end-stage renal disease, hemodialysis, vascular access.

**Code:** 14.01.17 Surgery.

**Corresponding Author:** Evgeniy N. Nikolaev, e-mail: jeka.nickolaev@yandex.ru

мире, а к 2030 г. прогнозируется увеличение числа таких пациентов до 5,6 млн [2]. В России на 31.12.2018 заместительную почечную терапию получили 45 206 пациентов [3]. Наиболее распространены в нашей стране два вида заместительной терапии: гемодиализ и перитонеальный диализ. Прослеживается тенденция к увеличению у больных, получающих заместительную терапию, доли гемодиализа, удельный вес которого достиг 77,6 % [3]. В связи с этим необходимо обратить особое внимание на постоянные сосудистые доступы для гемодиализа и выявить возможные проблемы послеоперационного периода.

**Цель** – проанализировать результаты хирургического лечения при наличии артериовенозных фистул у пациентов с терминальной почечной недостаточностью в Сургутской окружной клинической больнице за период с 2009 по 2019 г.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и результатов формирования артериовенозных фистул у 358 пациентов с ТСХПН, получающих заместительную почечную терапию в Сургутской окружной клинической больнице за период с 2009 по 2019 г.

Критерии исключения: острая почечная недостаточность; заместительная почечная терапия методом перитонеального диализа; сформированность постоянного сосудистого доступа за период с 2009 по 2019 г. вне Сургутской окружной клинической больницы; отсутствие осложнений и необходимости хирургического лечения.

Критерии включения: пациенты с хронической болезнью почек 4-й и 5-й стадии, требующие заместительной почечной терапии, которым был сформирован постоянный сосудистый доступ, нативная фистула или фистула синтетическим протезом в Сургутской окружной клинической больнице за период с 2009 по 2019 г.

Для анализа использована программа Microsoft Excel. Исследование одобрено этическим комитетом Сургутского государственного университета.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

За 11 лет, с 2009 по 2019 г., были сформированы постоянные сосудистые доступы – артериовенозные фистулы – для 358 пациентов Центра диализа Сургутской окружной клинической больницы: для 139 (38,8 %) женщин и 219 (61,2%) мужчин (рис. 1). Длительность получения заместительной терапии в среднем составила 7,84 года.

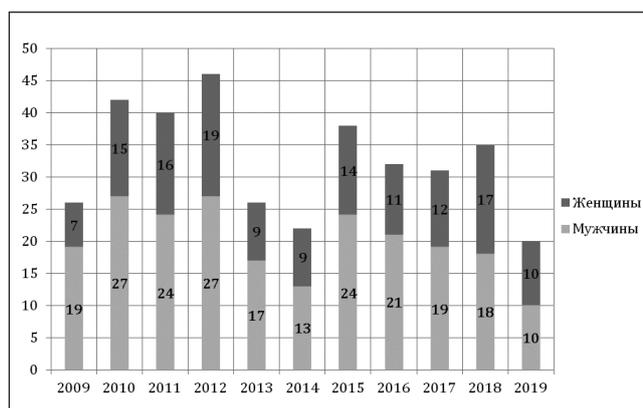


Рис. 1. Распределение пациентов по половому признаку

Как показывает график, среди пациентов Центра диализа в указанный период мужчин в среднем было больше на 22,4 %, чем женщин, с наибольшей разницей в 2009 г. (46 % мужчин), но в 2019 г. количество женщин и мужчин сравнялось. Средний возраст пациентов составил 52,9 года (рис. 2).

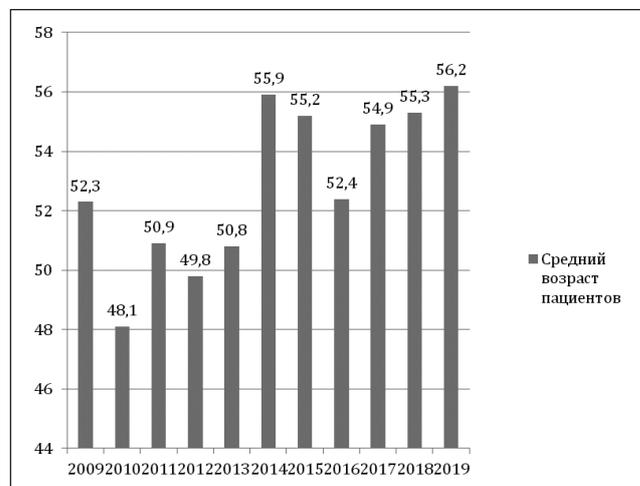


Рис. 2. Средний возраст пациентов по годам

В 2010 г. отмечен самый низкий показатель среднего возраста – 48,1 года, который постепенно увеличивался в среднем на один год и был связан с повторными операциями у пациентов, уже получающих гемодиализ более 5 лет.

Для анализа были взяты данные о пациентах с разными причинами ТСХПН.

Чаще других причинами возникновения ТСХПН становились: гипертоническая нефропатия (n = 96; 26,8 %), диабетическая нефропатия (n = 87; 24,3 %); хронический гломерулонефрит (n = 76; 21,2 %). Доля аномалий развития почек, таких как поликистоз и гипоплазия, составила 12 % (n = 43). Хронический пиелонефрит оказался этиологическим фактором у 21 пациента (5,9 %), онкологические заболевания – у 13 человек (3,6 %), в том числе множественная миелома – в 4 случаях. Амилоидоз почек оказался причиной ТСХПН у 6 пациентов (1,7 %), обструктивная нефропатия – у 5 (1,4 %), синдром де Тони – Дебре – Фанкони встретился только один раз, в 6 случаях (1,7 %) этиологический фактор не был установлен.

Для формирования артериовенозной фистулы приоритетным было создание анастомоза в нижней трети левого предплечья между a. radialis et v. cephalica. При невозможности формирования фистулы в типичном месте ее формировали проксимально из нативной вены (n = 19) или с использованием синтетического протеза (n = 10) (рис. 3, 4).

Все анастомозы на плече у пациента были третьими или четвертыми по счету. На бедре проведены две операции, каждая из которых выполнена с использованием протеза ввиду измененной ранее перенесенными вмешательствами области анатомии. С 2009 по 2019 г. было сформировано: фистул первичных – 259, повторных – 69, анастомозов в третий раз – 25, в четвертый раз – 11. Данные о количестве фистул в каждом году за данный период представлены на рис. 5.

По результатам анализа выявлены 115 (32,1 %) осложнений раннего и позднего послеоперационных периодов у пациентов, получавших заместительную

терапию с 2009 по 2019 г. Тромбоз фистульной вены или синтетического протеза (самое частое и тяжелое осложнение, требующее повторной или реконструктивной операции) выявлен в 61 случае (53 %). Часто происходил частичный тромбоз аневризм (рис. 6).

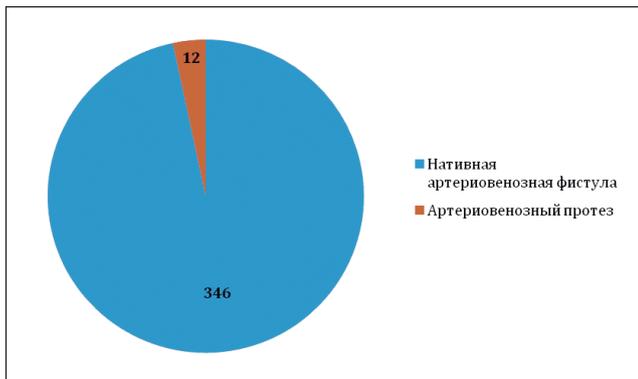


Рис. 3. Количество нативных артериовенозных фистул и артериовенозных протезов



Рис. 4. Локализация фистул

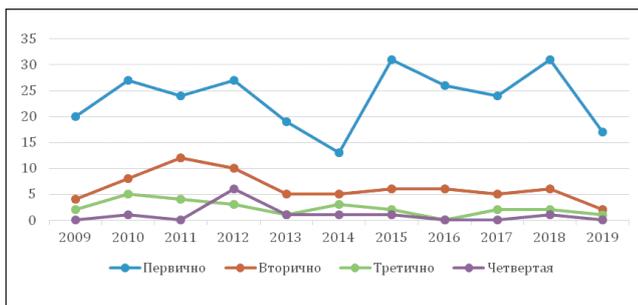


Рис. 5. Количество операций по формированию постоянного сосудистого доступа в зависимости от числа перенесенных операций у пациента

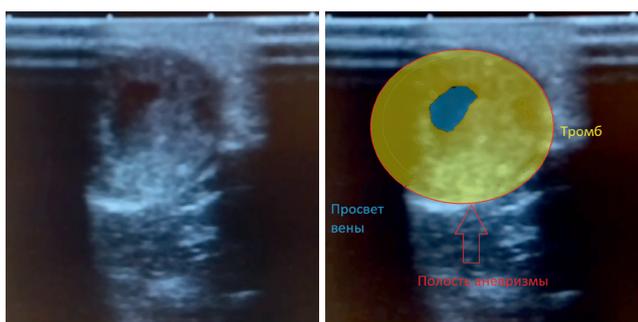


Рис. 6. Ультразвуковая ангиоскопия частично тромбированной аневризмы фистульной вены

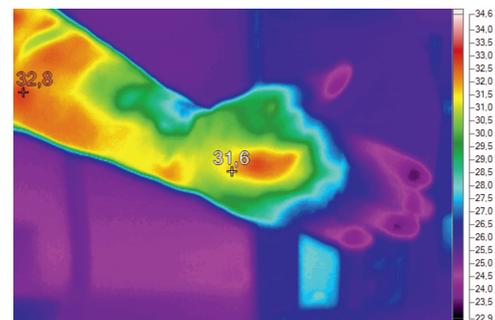
В результате развития осложнений 37 фистул (32,2 %) через 3 месяца после формирования невозможно было использовать для процедуры гемодиализа ввиду низкой объемной скорости кровотока (менее 300 мл/мин), малого диаметра и глубокого расположения, в том числе вследствие лимфатического отека прооперированной конечности. Последнее решалось применением суперфициализации вены (n = 5) и комбинированной компрессионной терапии (n = 4).

Гематомы 8 (7 %) представляли как ранние послеоперационные осложнения, так и осложнения при катетеризации вены после процедур гемодиализа (рис. 7).

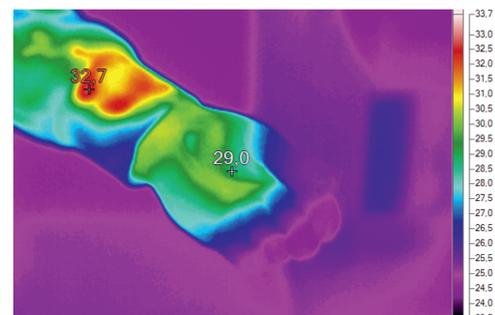


Рис. 7. Гематома после пункции фистульной вены

Синдром обкрадывания был выявлен в 2 случаях (1,7 %). При диагностике учитывались как субъективные жалобы пациента, так и данные термографии. Разница менее чем в 3 °C при жалобах трактовалась как незначительный синдром обкрадывания, разница более 3 °C – как средний. В одном случае в связи с выраженной сосудистой недостаточностью, болями в кисти была выполнена перевязка аневризмы венозной фистулы (АВФ) на 2-е сутки после ее формирования. Аневризмы осложнили послеоперационный период в 6 случаях (5,2 %), кровотечения возникли у трех пациентов (2,6 %) (рис. 8).



а



б

Рис. 8. Типичная термография левой верхней конечности: (а) до и (в) после формирования аневризмы венозной фистулы

Структура осложнений в послеоперационном периоде представлена в табл. 1.

Структура осложнений в послеоперационном периоде

Год	Осложнения						
	Тромбоз	Гематома	Недостаточный кровоток	Синдром обкрадывания	Аневризма	Кровотечение	Всего осложнений
2009	6	5	4	1	0	2	18
2010	11	0	8	0	1	1	21
2011	7	1	5	0	0	0	13
2012	8	1	6	0	1	0	16
2013	4	0	3	0	0	0	7
2014	3	0	2	1	2	0	6
2015	5	0	3	0	0	0	8
2016	5	0	2	0	0	0	7
2017	4	0	2	0	0	0	6
2018	7	0	2	0	0	0	9
2019	1	1	0	0	2	0	4
Всего	61	8	37	2	6	3	115 (32,1 %)

В период с 2009 по 2019 г. лидирующую позицию в структуре осложнений занимает тромбоз артериовенозной фистулы. На втором месте – проблема низкой объемной скорости кровотока. Реже встречались такие осложнения, как синдром обкрадывания (по одному случаю в 2009 и 2014 г.), аневризма (по одному случаю в 2010 и 2012 г., по два случая в 2014 и 2019 г.), кровотечение (по одному случаю в 2010 и 2010 г.).

В результате наблюдения за функционированием постоянного сосудистого доступа для гемодиализа были выявлены наиболее значимые осложнения послеоперационного периода, к которым можно отнести тромбоз и недостаточный кровоток в фистульной вене. Результаты сравнимы с данными отечественных и зарубежных исследователей. Структура осложнений в других исследованиях сходна со структурой в исследованиях, представленных ниже (табл. 2).

Так, А. Ю. Беляев [4] в 10-летнем ретроспективном исследовании проанализировал лечение 2 281 пациента, которому было проведено 3 174 операции. В 1 931 случае постоянный сосудистый доступ сформирован впервые, в 539 – повторно (второй и последующий сосудистый доступ), в 679 – выполнены реконструктивные операции при необходимости восстановления, коррекции или прекращения функции постоянного сосудистого доступа, в 25 – хирургические ревизии послеоперационных ран. Всего было 1 218 (53,4 %) осложнений: 521 (42,8 %) случай тромбоза, 86 (7,1 %) – стеноза, у 61 (5 %) пациента был синдром обкрадывания различной степени. 88 (7,3 %) фистул не обеспечивали достаточного кровотока для проведения гемодиализа. У 98 (8,4 %) пациентов формировались аневризмы или псевдоаневризмы, у 31 (2,5 %) – кровотечения, у 22 (1,8 %) – подкожные гематомы, у 69

(5,7 %) выявлены эпизоды инфицирования послеоперационной раны и/или сепсиса.

А. Б. Зилькарнаев и соавт. [5] в ретроспективном анализе за 5 лет, в котором определены исходы 3 837 различных операций на сосудистом доступе у 1 862 пациентов, которым сформированы 1 683 артериовенозные фистулы, в том числе 407 – после тромбоза раннее сформированной фистулы. Было выявлено 99 артериовенозных фистул с недостаточной объемной скоростью кровотока для проведения гемодиализа, 524 тромбоза и 565 стенозов, которые потребовали тромбэктомии и/или реконструктивных операций. 17 случаев инфицирования послеоперационной раны и 23 кровотечения в раннем послеоперационном периоде также привели к необходимости оперативного лечения. 17 аневризм и/или ложных аневризм были иссечены, т. к. создавали риск осложнений.

Haitham A. et al. [6] в одноцентровом проспективном обсервационном исследовании за 3 года получили результаты 89 операций по формированию плечевой артерио-артериальной протезной петли. Послеоперационные осложнения отличались от остальных за счет использования только протезов для создания фистул у пациентов, у которых создание нативной фистулы невозможно или уже было предпринято. За время наблюдения зарегистрировано 5 (5,6 %) смертей. Оставшиеся 84 протезных шунта осложнились тромбозами у 19 (21,3 %) пациентов, инфекцией – у 9 (10,1 %), гематомами – у 13 (14,6 %) и формированием аневризм и псевдоаневризм – у 13 (14,6 %) человек.

A. Shevitz et al. [7] в 5-летнем ретроспективном исследовании отслеживали двухлетнюю частоту тромбоза, стеноза, синдрома обкрадывания и катетерной инфекции у 218 пациентов, которые были разделены по способу формирования артериовенозных фистул.

Первой группе (n = 49) проводилась транспозиция базиликовой вены в один этап против двухэтапной операции (n = 169). Результат оценивался по возможности проведения гемодиализа: успешно – у 36 одноэтапно и 128 двухэтапно сформированных артериовенозных фистул, против первичной неудачи в 13 случаях одноэтапной и 41 – двухэтапной АВФ.

Chisci E. et al. [8] в своем 8-летнем ретроспективном исследовании оценивали 3 разных типа нативных артериовенозных фистул: дистальные (41), сред-

ние (120) и проксимальные (156). Из 317 наблюдений у 35 (17 %) пациентов развился тромбоз сосудистого доступа, недостаточный кровоток для проведения гемодиализа был в 73 (23 %) случаях наблюдений, а синдром обкрадывания – в 6 (2 %) случаях только в группе проксимальных артериовенозных фистул. К местным осложнениям были отнесены гематомы в раннем послеоперационном периоде – 18 (5,6 %) случаев. Структура осложнений по данным разных исследований представлена в табл. 2.

Таблица 2

Структура осложнений по данным разных исследований

Осложнения	Исследования авторов, год						Итого, в среднем конкретных осложнений
	Беляев А. Ю. (2012)	Ватазин А. В. и соавт. (2018)	Haitham A. et al. (2020)	Shevitz A. et al. (2017)	Chisci E. et al. (2017)	Наши данные	
Всего наблюдений	2 281	1 862	89	218	317	358	5 125
Тромбоз	521 (42,8 %)	524 (18,8 %)	19 (21,3 %)	24 (11 %)	35 (17 %)	61 (17 %)	1 184 (23,1 %)
Стеноз	86 (7,1 %)	565 (20,3 %)	0	52 (23,8 %)	-	-	703 (13,7 %)
Гематома	22 (1,8 %)	-	13 (14,6 %)	-	18 (5,6 %)	8 (2,2 %)	61 (1,2 %)
Недостаточный кровоток	88 (7,3 %)	99 (3,5 %)	0	54 (24,7 %)	73 (23 %)	37 (10,3 %)	351 (6,8 %)
Синдром обкрадывания	61 (5 %)	-	0	14 (6,4 %)	6 (2 %)	2 (0,5 %)	83 (1,6 %)
Аневризма	98 (8,4 %)	17 (0,6 %)	13 (14,6 %)	-	-	6 (1,7 %)	134 (2,6 %)
Инфицирование	69 (5,7 %)	17 (0,6 %)	9 (10,1 %)	28 (12,8 %)	-	-	123 (2,4 %)
Кровотечение	31 (2,5 %)	23 (0,8 %)	0	0	0	3 (0,8 %)	57 (1,1 %)
Итого, в среднем всех осложнений	1 218 (53,4 %)	1143 (41 %)	60 (67,4 %)	172 (78,9 %)	132 (41,6 %)	115 (32,1 %)	2 844 (52,6 %)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что в послеоперационном периоде тромбоз артериовенозных фистул возникает у 23,1 % пациентов от общего числа всех прооперированных. Данное осложнение требует тромбэктомии, реконструктивной операции или повторного формирования фистулы. Общая структура

осложнений после формирования постоянного сосудистого доступа однородна и схожа, а различия обусловлены выбором метода исследования, пациентов и времени наблюдения.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Hill N. R., Fatoba S. T., Oke J. L., Hirst J. A., O'Callaghan C. A., Lasserson D. S., Hobbs F. D. R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis // Plos one. 2016. No. 11 (7). DOI 10.1371/journal.pone.0158765.
- Liyanage T., Ninomiya T., Jha V., Neal B., Patrice H. M., Okpechi I., Zhao M. H., Jichend L., Garg A. X., Knight J., Rodgers A., Gallagher M., Kotwal S., Cass A., Perkovic V.

## REFERENCES

- Hill N. R., Fatoba S. T., Oke J. L., Hirst J. A., O'Callaghan C. A., Lasserson D. S., Hobbs F. D. R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis // Plos one. 2016. No. 11 (7). DOI 10.1371/journal.pone.0158765.
- Liyanage T., Ninomiya T., Jha V., Neal B., Patrice H. M., Okpechi I., Zhao M. H., Jichend L., Garg A. X., Knight J., Rodgers A., Gallagher M., Kotwal S., Cass A., Perkovic V.

- Worldwide Access to Treatment for End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review // *Lancet*. 2015. No. 385 (9981). P. 1975–1982. DOI 10.1016/S0140-6736(14)61601-9.
- Томилина Н. А., Андрусев А. М., Перегудова Н. Г., Шинкарев М. Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014–2018 гг.: отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества // *Нефрология и диализ*. 2020. Т. 22, № 51. С. 1–71.
  - Беляев А. Ю. Обеспечение постоянного сосудистого доступа для гемодиализа: результаты нашего центра за последние 10 лет // *Нефрология и диализ*. 2012. Т. 14, № 3. С. 164–169.
  - Зулькарнаев А. Б., Фоминых Н. М., Карданахшвили З. Б., Стругайло Е. В. Формирование и обслуживание сосудистого доступа для хронического гемодиализа в московской области: пятилетний опыт регионального центра // *Нефрология*. 2019. № 23 (прил. 1). С. 118. DOI 10.36485/1561-6274-2019-23-5-100-129.
  - Haitham A., Elbadawy A., Saleh M. Midterm Outcomes of Brachial Arterio-Arterial Prosthetic Loop as Permanent Hemodialysis Access // *Journal of Vascular Surgery*. 2020. Vol. 72, Iss 1. P.181–187.
  - Shevitz A. J., Kim A. H., Morrow K. L., Johnson D. J., Campos P. R., Kashyap V. S., & Wong, V. L. Comparison of Patient-Specific Factors and Outcomes for One- and Two-Stage Basilic Vein Transposition Fistulas // *Journal of Vascular Surgery*. 2018. No. 24 (9). P. 364–368. DOI 10.1016/j.jvs.
  - Chisci E., Harris L. M., Menici F., Frosini P., Romano E., Troisi N., Michelagnoli S. Outcomes of Three Types of Native Arteriovenous Fistula in a Single Center // *The Journal of Vascular Access*. 2017. No. 18 (5). P. 379–383. DOI 10.5301/jva.5000742.
  - Worldwide Access to Treatment for End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review // *Lancet*. 2015. No. 385 (9981). P. 1975–1982. DOI 10.1016/S0140-6736(14)61601-9.
  - Tomilina N. A., Andrushev A. M., Peregudova N. G., Shinkarev M. B. Zamestitel'naiia terapiia terminalnoi khronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti v Rossiiskoi Federatsii 2014–2018 gg.: otchet po dannym Obshcherossiiskogo Registra zamestitel'noi pochechnoi terapii Rossiiskogo dializnogo obshchestva // *Nefrologiia i dializ*. 2020. Vol. 22, No. 51. P. 1–71. (In Russian).
  - Beliaev A. Yu. Obespechenie postoiannogo sosudistogo dostupa dlia gemodializa: rezultaty nashego tsentra za poslednie 10 let // *Nefrologiia i dializ*. 2012. Vol. 14, No. 3. P. 164–169. (In Russian).
  - Zulkarnaev A., Fominykh N., Kardanakhshvili Z., Strugailo E. The Creation and Maintenance of Vascular Access for Chronic Hemodialysis in the Moscow Region: A Five-Year Experience of a Regional Center // *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019. No. 23 (Sup. 1). P. 118. DOI 10.36485/1561-6274-2019-23-5-100-129. (In Russian).
  - Haitham A., Elbadawy A., Saleh M. Midterm Outcomes of Brachial Arterio-Arterial Prosthetic Loop as Permanent Hemodialysis Access // *Journal of Vascular Surgery*. 2020. Vol. 72, Iss 1. P.181–187.
  - Shevitz A. J., Kim A. H., Morrow K. L., Johnson D. J., Campos P. R., Kashyap V. S., & Wong, V. L. Comparison of Patient-Specific Factors and Outcomes for One- and Two-Stage Basilic Vein Transposition Fistulas // *Journal of Vascular Surgery*. 2018. No. 24 (9). P. 364–368. DOI 10.1016/j.jvs.
  - Chisci E., Harris L. M., Menici F., Frosini P., Romano E., Troisi N., Michelagnoli S. Outcomes of Three Types of Native Arteriovenous Fistula in a Single Center // *The Journal of Vascular Access*. 2017. No. 18 (5). P. 379–383. DOI 10.5301/jva.5000742.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Николаев Евгений Николаевич** – ординатор кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: jaka.nickolaev@yandex.ru

**Демина Анна Витальевна** – студент, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: reddish\_unicorn@mail.ru

**Лобанов Дмитрий Сергеевич** – врач – сердечно-сосудистый хирург хирургического отделения, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: lobanovds@surgutokb.ru

**Мазайшвили Константин Витальевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия; научный руководитель, флебологический центр «Антирефлюкс», Москва, Россия.

E-mail: nmspl322@gmail.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Evgeniy N. Nikolaev** – Medical Resident, Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: jaka.nickolaev@yandex.ru

**Anna V. Demina** – Student, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: reddish\_unicorn@mail.ru

**Dmitry S. Lobanov** – Cardio-vascular Surgeon, Surgery Department, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: lobanovds@surgutokb.ru

**Konstantin V. Mazayshvili** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia; Scientific Supervisor, Phlebology Centre “Antireflux”, Moscow, Russia.

E-mail: nmspl322@gmail.ru

# УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОБЛАСТОКЛАСТОМЫ ЭПИМЕТАФИЗА ПРАВОЙ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ДЕВОЧКИ 5 ЛЕТ

Н. В. Раянов<sup>1</sup>, А. Ю. Вертячих<sup>1</sup>, Р. Н. Раянов<sup>2</sup>, В. В. Александров<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Советская районная больница, Советский, Россия

<sup>2</sup> Городская больница, Нефтекамск, Россия

<sup>3</sup> Нижневартовская окружная детская больница, Нижневартовск, Россия

**Цель** – показать результат успешного лечения остеобластокластомы эпиметафиза правой бедренной кости у ребенка. **Материал и методы.** В работе представлены результаты диагностики и хирургического лечения редкого клинико-диагностического случая остеобластокластомы эпиметафиза у девочки 5 лет. **Результаты.** Больная впервые обратилась к травматологу и детскому хирургу по поводу боли в правом коленном суставе через 2 недели после полученной травмы. В результате диагностического поиска и морфологического исследования опухоли были диагностированы остеобластокластома эпиметафиза правой бедренной кости и перелом шейки бедренной кости. Выполнены резекция верхней трети бедренной кости, остеосинтез с последующей репозицией перелома. При длительных болях в костях у пациентов, особенно по ночам, а также с учетом результатов гистологического исследования у врачей, несмотря на возраст больных, всегда должна присутствовать онкологическая настороженность.

**Ключевые слова:** остеобластокластома, рентгенологическое исследование, компьютерная томография, резекция кости.

**Шифр специальности:** 14.01.17 Хирургия.

**Автор для переписки:** Раянов Наил Вакилович, e-mail: rayanov56@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Остеобластокластома, или гигантоклеточная опухоль кости, – одна из часто встречающихся опухолей костей, относится к классу сарком, т. к. развивается внутрикостно [1–2]. Опухоль характеризуется нали-

чием гигантских многоядерных клеток типа остеокластов. Наиболее часто обнаруживается в возрасте 20–50 лет, редко встречается у детей до 12 лет. При данном типе опухоли чаще всего поражаются длинные трубчатые кости (74,2 %), реже – плоские.

## SUCCESSFUL TREATMENT OF GIANT-CELL TUMOR OF EPIMETAPHYSIS OF THE RIGHT FEMUR IN A 5-YEAR-OLD GIRL

N. V. Rayanov<sup>1</sup>, A. Yu. Vertyachikh<sup>1</sup>, R. N. Rayanov<sup>2</sup>, V. V. Aleksandrov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sovetsky District Hospital, Sovetsky, Russia

<sup>2</sup> City Hospital, Neftekamsk, Russia

<sup>3</sup> Nizhnevartovsk Regional Children's Hospital, Nizhnevartovsk, Russia

**The study aims** to show the result of successful treatment of giant-cell tumor of the epimetaphysis of the right femur in a child. **Material and methods.** The paper presents a rare clinical and diagnostic case of giant-cell tumor of the epimetaphysis in a 5-year-old girl and its results of diagnosis and surgical treatment. **Results.** The patient first came to see a Trauma Surgeon and a Pediatric Surgeon for pain in the right knee joint 2 weeks after the injury. As a result of the diagnostic search and morphological examination of the tumor, a giant-cell tumor of the epimetaphysis of the right femur and a fracture of the femoral neck were diagnosed. The resection of the upper third of the femur, osteosynthesis, followed by reduction of the fracture were performed. Oncological alertness should always be present regarding prolonged bone pain in patients, especially when they occur at night, considering the results of the histologic examination and despite their age.

**Keywords:** giant-cell tumor of bone, X-ray examination, computed tomography, bone resection.

**Code:** 14.01.17 Surgery.

**Corresponding Author:** Nail V. Rayanov, e-mail: rayanov56@mail.ru

Из длинных трубчатых костей на первом месте поражение бедренной и большеберцовых костей (60 %). Опухоль располагается в зоне метафиза и эпифиза длинных трубчатых костей, и в зависимости от характера роста различают ее следующие формы: литическая – характеризующаяся быстрым ростом, истончением кортикального слоя; активно-кистозная – проявляющаяся развитием кист, истончением кортикального слоя кости и веретенообразным ее вздутием; пассивно-кистозная – четко ограниченная, не обладающая тенденцией к росту [1, 3–4].

Течение заболевания зависит от формы опухоли, и в начальных стадиях диагностика затруднена из-за отсутствия болей и внешних признаков. Боль является первоначальным симптомом заболевания только при литической форме, затем присоединяются местные симптомы: припухлость мягких тканей в зоне опухоли, усиление венозного рисунка. Иногда первым проявлением болезни может быть патологический перелом [5–6].

Диагностика остеобластокластомы включает опрос, тщательный сбор анамнеза болезни, объективный осмотр. Для уточнения диагноза необходимы рентгенологические и морфологические исследования, компьютерная томография (КТ) [1, 6–9].

Основной метод лечения остеобластокластомы – хирургическое удаление пораженной кости (или ее части). При кистозных формах остеобластокластомы у детей применяют поднадкостничную резекцию опухоли в пределах здоровой кости с заполнением образовавшегося дефекта кости ауто- или гомотрансплантатом (частично деминерализованным костным трансплантатом), обладающим хорошими пластическими и остеоиндуктивными свойствами за счет стимуляции процессов остеогенеза. При литических формах остеобластокластомы у детей эффективна только обширная резекция кости вместе с пораженной надкостницей с последующей пластикой образовавшегося костного дефекта кортикальными трансплантатами по типу «вязанки хвоста» [10–11]. После операции необходима иммобилизация гипсовой повязкой на 5–7 мес. Полное восстановление кости происходит в течение 8–12 мес. В зависимости от гистологической картины может быть применена химиотерапия [10]. Хотя опухоль в детском возрасте встречается редко, мы наблюдали 5-летнего ребенка с литической формой остеобластокластомы, которому была проведена успешная операция-резекция верхней трети правой бедренной кости по поводу патологического перелома на фоне остеобластокластомы верхней трети бедра.

**Цель** – представить результат успешного лечения остеобластокластомы эпиметафиза правой бедренной кости у девочки 5 лет.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе приведены результаты диагностики и хирургического лечения редкого клинико-диагностического случая остеобластокластомы эпиметафиза у девочки 5 лет. На оказание медицинской помощи было оформлено письменное согласие родителей ребенка. Публикация клинического случая была одобрена локальными этическими комитетами Советской районной больницы и Окружной детской клинической больницы г. Нижневартовска.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Родители больной Ф. 5 лет впервые пришли на прием к травматологу и детскому хирургу Советской районной больницы по поводу боли у ребенка в правом коленном суставе через 2 недели после якобы полученной травмы. По словам матери, девочка упала с дивана и повредила коленный сустав. Других жалоб мать не предъявляла. После осмотра ребенка травматологом произведена рентгенография правого коленного сустава. Костно-травматологической патологии не обнаружено. Было рекомендовано повторное обращение к хирургу при усилении боли.

Лишь через два месяца, когда появились хромота и постоянные боли в правом тазобедренном суставе, родители повторно обратились к детскому хирургу. При осмотре девочка в сознании, правильного телосложения, пониженного питания, ребенок бледный, вялый. В объективном статусе отклонений от нормы, кроме учащения пульса до 90 ударов в минуту, не выявлено. При осмотре правого бедра в верхней трети отмечаются подкожная венозная сеть, пастозность кожи и боль при пальпации, ограничение движения в правом тазобедренном суставе.

Результаты КТ правого тазобедренного сустава представлены на рис. 1.

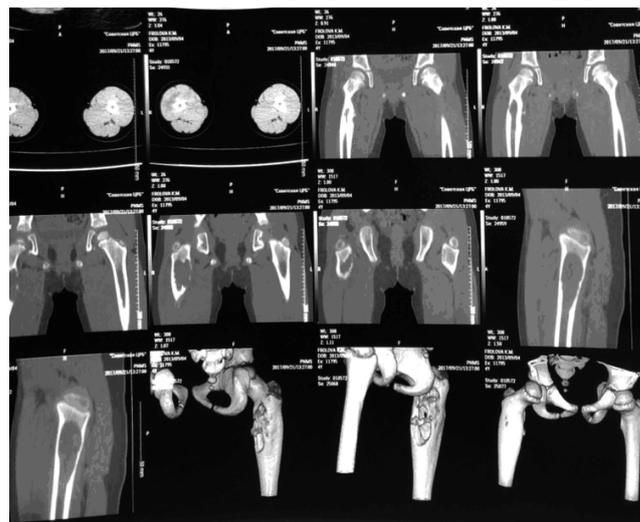


Рис. 1. Компьютерная томография правого тазобедренного сустава

На КТ в проксимальном метафизе правой бедренной кости определялось патологическое образование протяженностью до 70 мм с неравномерным истончением кортикального слоя, местами по медиальной поверхности кортикальный слой разрушен. Структура образования многокамерная с перегородками и мягкоткаными включениями. По задней и медиальной поверхности бедренной кости определялся параосиальный компонент без признаков накопления контрастного вещества. В результате обследования были выявлены КТ-признаки патологического образования проксимального метафиза правой бедренной кости. Рекомендовано проведение диагностического поиска между аневризмой костной кистой или остеобластокластомой.

При лабораторном обследовании в анализе крови было выявлено снижение гемоглобина и других показателей, характерных для железодефицитной анемии: гемоглобин (111 г/л), эритроциты ( $3,90 \times 10^{12}$  г/л), цвет-

ной показатель – 0,72 ( $\pm$  анизоцитоз,  $\pm$  гипохромия). Показатели лейкоцитов ( $10,7 \times 10^9$  г/л), тромбоцитов ( $382 \times 10^9$  г/л), СОЭ (9 мм/час) не выходили за пределы нормальных параметров.

По договоренности ребенок переведен для дальнейшего обследования и лечения в Окружную детскую клиническую больницу г. Нижневартовска. После госпитализации в медицинскую организацию 3-го уровня была выполнена пункция верхней трети правой бедренной кости, получена алая кровь под давлением. В последующем произведена сегментарная резекция верхней трети правой бедренной кости под общим обезболиванием.

Во время операции выполнен кожный разрез вертельной области правого бедра длиной до 10 см. Послойно рассечены мягкие ткани и надкостница, которая была утолщена. Кортикальный слой бедренной кости был истончен, вздут. При осмотре выявлен поперечный патологический перелом верхней трети правой бедренной кости. Осциллирующей пилой вскрыт очаг остеобластокластомы размером  $6 \times 2 \times 3$  см. Содержимое остеобластокластомы было темно-бордового цвета, имело слизеобразную консистенцию. Операционный материал был отправлен на гистологическое исследование. Полость очищена ложкой Фолькмана и фрезой до кровавой росы, коагулирована. Выполнена резекция верхней трети бедренной кости. В образовавшуюся полость уложены кортикальный аллотрансплантат по типу вязанки хвороста. Выполнен остеосинтез Г-образной пластиной по поводу патологического перелома на фоне остеобластокластомы верхней трети правой бедренной кости. Проведены гемостаз и ушивание послеоперационной раны.

Результаты прижизненного патологоанатомического биопсионного (оперативного) материала показали наличие остеобластокластомы, которая представлена конгломератом гигантских остеокластов с гиперхромностью ядер и множеством кровяных полостей.

В послеоперационном периоде после рентгенконтроля правого тазобедренного сустава обнаружен перелом шейки бедренной кости, по поводу которого были выполнены репозиция перелома бедренной кости, фиксация шейки и диафиза бедренной кости винтами и спицей, а также остеосинтез Т-образной пластиной. Перелом шейки бедренной кости был обнаружен лишь на контрольной рентгенографии правого тазобедренного сустава в послеоперационном периоде (причину перелома установить не удалось). Произведена иммобилизация гипсовой кокситной повязкой.

На повторной рентгенограмме правого тазобедренного сустава после сегментарной резекции правого бедра и остеосинтеза было установлено, что состояние костных отломков удовлетворительное (рис. 2).

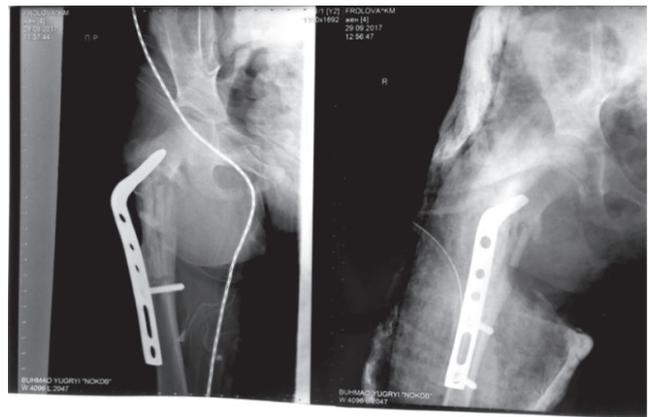


Рис. 2. Компьютерная томография правого тазобедренного сустава после сегментарной резекции правого бедра и остеосинтеза

В послеоперационном периоде отмечено снижение гемоглобина (90 г/л), цветного показателя (0,80). Было проведено переливание эритроцитарной взвеси 0(1) группы резус-положительной в объеме 150 мл, назначена обезболивающая и противовоспалительная терапия.

Ребенок находился на госпитализации в отделении 37 дней. Был выписан под наблюдение хирурга-травматолога по месту жительства. Через 2,5 месяца кокситная повязка была снята, произведена контрольная рентгенография правой бедренной кости. Повторно маленькая пациентка осмотрена через 6, 9 и 12 месяцев и далее через 2 года. Ребенок жалоб не предъявляет, активно ходит, хромоты нет, укорочения правой нижней конечности не выявлено. На правом бедре остался шрам от послеоперационного рубца длиной до 12 см, без признаков воспаления. Признаков рецидива болезни нет.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеобластокластома – это редко встречающаяся в детском возрасте костная опухоль, диагностика которой в начальных стадиях заболевания затруднительна, т. к. имеется огромное количество «масок», представленных артритами, ушибами и артрозами, за которыми «прячутся» опухолевидные заболевания у детей.

При обращении пациентов к врачу с неясными болями в длинных трубчатых костях (без видимой причины), кроме общего осмотра и лабораторных методов исследования, необходимо обязательное рентгенологическое исследование и проведение КТ, поскольку онкологическая настороженность всегда должна присутствовать, несмотря на возраст пациента.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М. Д. Детская онкология. М. : Практич. медицина, 2012. 684 с.
2. Mendenhall V. M., Zlotetsky R. A., Scarborough M. T. Giant Cell Tumor of Bone // Am J Clin Oncol. 2006. No. 29. P. 96–99.
3. Омурбеков Т. О., Келдибеков Р. И. Анализ встречаемости и лечения остеобластокластомы у детей // Современная медицина: новые подходы и актуал. исслед. 2017. № 4. С. 21–24.
4. Рыков М. Ю., Турабов И. А. Детская онкология. М. : Гэотар-Медиа, 2018. 280 с.
5. Мантров Д. А. Энцикл. клинич. онкологии. М. : Науч. кн., 2009. 520 с.
6. Иванов В. В. Новое в хирургическом лечении больных с хондромами костей : дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2015. 145 с.
7. Терсков А. Ю., Иванов В. В., Николаенко А. А. Наша тактика в диагностике и лечении больных гигантоклеточными опухольями костей // Гений ортопедии. 2013. № 2. С. 67–72.
8. Шарафутдинов М. Г., Морозов В. С., Панченко С. В., Денгина Н. В., Тимофеева В. Н. Основы детской онкологии. Ульяновск : Ульянов. гос. ун-т, 2017. 80 с.
9. Kabul S. S., Sanjeev K. B., Firoz A., Debashish Ch. Giant Cell Tumor of the Metacarpal Bones // Indian Journal of Orthopedics. 2011. No. 45. P. 475–478.
10. Соловьев А. Е. Клиническая онкология детского возраста. М. : Гэотар-Медиа, 2019. 264 с.
11. Вельшер Л. З., Поляков Б. И., Петерсон С. Б. Клиническая онкология : избран. лекции. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 496 с.

## REFERENCES

1. Aliev M. D. Detskaya onkologiya. Moscow : Prakticheskaya medicina, 2012. 684 p. (In Russian).
2. Mendenhall V. M., Zlotetsky R. A., Scarborough M. T. Giant Cell Tumor of Bone // Am J Clin Oncol. 2006. No. 29. P. 96–99.
3. Omurbekov T. O., Keldibekov R. I. Analiz vstrechaemosti i lecheniya osteoblastoklastomy u detej // Sovremennaya medicina: novye podhody i aktualnye issledovaniya. 2017. No. 4 (3). P. 21–24. (In Russian).
4. Rykov M. Yu., Turabov I. A. Detskaya onkologiya. Moscow : Geotar-Media, 2018. 280 p. (In Russian).
5. Mantrov D. A. Enciklopediya klinicheskoy onkologii. Moscow : Nauchnaya Kniga, 2009. 520 p. (In Russian).
6. Ivanov V. V. Novoe v hirurgicheskom lechenii bolnykh s hondromami kostej: Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Samara, 2015. 145 p. (In Russian).
7. Terskov A. Yu., Ivanov V. V., Nikolaenko A. A. Nasha taktika diagnostike i lechenii bolnykh gigantokletochnoj opuholyami kostej // Genii ortopedii. 2013. No. 2. P. 67–72. (In Russian).
8. Sharafutdinov M. G., Morozov V. S., Panchenko S. V., Dengina N. V., Timofeeva V. N. Osnovy detskoj onkologii. Ulyanovsk : Ulyanovskij gosudarstvennyj universitet, 2017. 80 p. (In Russian).
9. Kabul S. S., Sanjeev K. B., Firoz A., Debashish Ch. Giant Cell Tumor of the Metacarpal Bones // Indian Journal of Orthopedics. 2011. No. 45. P. 475–478.
10. Solovjev A. E. Klinicheskaya onkologiya detskogo vozrasta. Moscow : Geotar-Media, 2019. 264 p. (In Russian).
11. Velsher L. Z., Polyakov B. I., Peterson S. B. Klinicheskaya onkologiya. Izbrannye lekci. Moscow. GEOTAR-Media, 2014. 496 p. (In Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Раянов Наил Вакилович** – кандидат медицинских наук, детский хирург, Советская районная больница, Советский, Россия.

E-mail: rayanov56@mail.ru

**Вертячих Артем Юрьевич** – врач-рентгенолог, Советская районная больница, Советский, Россия.

E-mail: sovhospital@sovbolnitsa.rf

**Раянов Руслан Наилевич** – детский хирург, Городская больница, Нефтекамск, Россия.

E-mail: rayanovruslan82@mail.ru

**Александров Владимир Владленович** – врач-травматолог, Нижневартовская окружная детская больница, Нижневартовск, Россия.

E-mail: dz@admhmao.ru

## ABOUT THE AUTHORS

**Nail V. Rayanov** – Candidate of Sciences (Medicine), Pediatric Surgeon, Sovetsky District Hospital, Sovetsky, Russia.

E-mail: rayanov56@mail.ru

**Artem Yu. Vertyachikh** – Radiologist, Sovetsky District Hospital, Sovetsky, Russia.

E-mail: sovhospital@sovbolnitsa.rf

**Ruslan N. Rayanov** – Pediatric Surgeon, City Hospital, Neftekamsk, Russia.

E-mail: rayanovruslan82@mail.ru

**Vladimir V. Aleksandrov** – Trauma Surgeon, Nizhnevartovsk Regional Children's Hospital, Nizhnevartovsk, Russia.

E-mail: dz@admhmao.ru

# БИОМАРКЕРЫ СЕПСИСА: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

А. Н. Золотов, О. В. Корпачева, С. В. Пальянов, Ю. П. Орлов

Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия

**Цель** – провести обзор научной литературы, посвященной оценке диагностической ценности различных биомаркеров у пациентов с сепсисом. **Материал и методы.** Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: сепсис, биомаркеры. Глубина поиска – 10 лет. **Результаты.** Проанализированы данные последних лет об основных биомаркерах сепсиса, являющихся ценным диагностическим и прогностическим инструментом ведения и лечения пациентов данной категории. Объективно описаны современные наиболее широко используемые и перспективные биомаркеры. Всесторонняя оценка характеристик биомаркеров основывается на понимании патофизиологии сепсиса и дает возможность выбирать их оптимальные комбинации. Продемонстрированы также возможности рутинного использования биомаркеров, вытесненных в последние годы новыми, более эффективными, но и более дорогостоящими. Показаны возможности использования в диагностике сочетаний различных маркеров для решения проблемных вопросов ранней диагностики и динамического мониторинга течения сепсиса в процессе лечения.

**Ключевые слова:** сепсис, биомаркеры.

**Шифр специальности:** 14.03.03 Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Золотов Александр Николаевич, e-mail: azolotov@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Сепсис – одна из самых распространенных и часто смертельных реакций организма, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Ежегодно в мире диагностируется 31,5 млн случаев сепсиса и 19,4 млн случаев септического шока, при этом ежегодно умирает около 5,3 млн человек [1]. Такая статистика объясняет сохраняющийся интерес к проблеме ранней диагностики сепсиса.

Неотъемлемая составляющая лабораторной диагностики этого патологического процесса – определе-

ние различных биомаркеров. Биомаркерами сепсиса могут быть различные медиаторы воспаления, продукты жизнедеятельности микроорганизмов и противовоспалительные медиаторы, освобождающиеся или вновь синтезируемые при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО – SIRS) и компенсаторном противовоспалительном синдроме (КПВС – CARS). Большое разнообразие перечисленных агентов обусловлено избыточностью иммунного ответа организма на инфекцию в случае развития сепсиса и объяс-

## BIOMARKERS OF SEPSIS: PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSTIC POSSIBILITIES

A. N. Zolotov, O. V. Korpacheva, S. V. Palyanov, Yu. P. Orlov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

**The study aims** to analyze the publications on the diagnostic significance of different biomarkers in patients with sepsis. **Material and methods.** The search is conducted in the Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed, and RSCI databases. The search depth is ten years. **Results.** The collected data about the main biomarkers of sepsis, which are valuable diagnostic and prognostic tools for the management and treatment of patients in this category, were analyzed. The modern, popular, and perspective biomarkers are objectively described. A comprehensive assessment of biomarkers' characteristics is based on an understanding of the pathophysiology of sepsis and makes it possible to choose the optimal combination of these biomarkers. The routine way of using inexpensive biomarkers that have been replaced recently by new, more effective, but also more expensive ones, is also demonstrated. The possibilities of using combinations of various markers in diagnostics for solving problematic issues of early diagnosis and dynamic monitoring of sepsis during treatment are shown.

**Keywords:** sepsis, biomarkers.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Aleksandr N. Zolotov, e-mail: azolotov@mail.ru

няет разнообразие биомаркеров, используемых в клинической практике.

По этой же причине выбор лучшего маркера из имеющегося арсенала может вызывать затруднения. Клиническая значимость биомаркера зависит от его диагностической точности. Маркер становится более актуальным по мере увеличения его чувствительности, специфичности, положительно-прогностического и отрицательно-прогностического значения. К характеристикам, определяющим возможность использования биомаркера в клинической практике, относят также сроки появления его диагностических значений; доступность и простоту определения; возможность оценки концентрации биомаркера в малых объемах крови; «чуткость» реакции на проводимую терапию; влияние на уровень маркера сопутствующей патологии, используемых лекарственных средств и др.

**Цель** – провести обзор научной литературы, посвященной оценке диагностической ценности различных биомаркеров у пациентов с сепсисом.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: сепсис, биомаркеры. Глубина поиска – 10 лет.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### Лабораторное подтверждение инфекции.

Бактериemia, являясь одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса, требует современных подходов к выявлению и идентификации возбудителя. Лучшим способом подтверждения бактериальной инфекции в крови сегодня признается использование автоматизированных систем, таких как система культуры ESP (TrekDiagnosticsInc, США), VITEK®2 (bioMérieux, США), BacT/Alert® (био-Мерио) и BACTEC FX (BD, США). Их использование повышает и скорость, и возможность определения возбудителя сепсиса.

Эффективным инструментом для раннего выявления инфекции считается использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения в крови бактериальных фрагментов ДНК. В настоящее время секвенирование генов 16S rRNA грамположительных и грамотрицательных бактерий и 18S rRNA Candida признано лучшим методом определения микроорганизмов [2].

**Лактат.** Особую роль в патогенезе сепсиса играет эндотелиальная дисфункция, приводящая к снижению тромборезистентности внутренней выстилки стенки сосуда и активации NO-синтазы [3], увеличению адгезивных свойств эндотелия по отношению к лейкоцитам, выделению эндотелием белков теплового шока. Перечисленные нарушения способствуют развитию гипоксии, митохондриальной дисфункции и усилению процессов анаэробного гликолиза [4], что, в свою очередь, приводит к повышению уровня лактата крови при сепсисе и септическом шоке.

Однако нормальные значения показателя одного лишь лактата не позволяют исключить жизнеугрожающий сепсис. Пациенты с метаболическим ацидозом, обусловленным сочетанием низкого уровня бикарбонатов или высокого анионного интервала с нормальным уровнем лактата, имеют высокий риск как госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так и смертности. Данная

категория больных нуждается в ранней интенсивной терапии [5].

В исследовании S. M. Ryoo et al. [6] показано, что лактат и его клиренс являются полезными маркерами у пациентов с септическим шоком. Уровень лактата в сыворотке крови через 6 часов у пациентов с септическим шоком, которых лечили согласно протоколу, может быть простым и эффективным инструментом для прогноза течения заболевания. Показатель лактата в крови может являться ориентиром для начала реанимационных мероприятий при сепсисе, а снижение его концентрации – признаком относительно благоприятного развития событий после проведенной реанимации [7].

Тем не менее последние исследования по вопросу целесообразности использования лактата в качестве маркера сепсиса заставляют усомниться в «непогрешимости» этого метаболита в качестве показателя, отражающего степень перфузии и потребления кислорода на уровне тканей. В исследовании G. Hernandez et al. [8] рандомизировали 424 пациента с септическим шоком в течение первых восьми часов лечения по одной из двух стратегий инфузионной терапии: группа «периферической перфузии» и группа «лактата». В первой группе выбор стратегии инфузионной терапии основывался на оценке периферической перфузии с использованием проверки времени капиллярного наполнения, во второй – на основе клиренса лактата. Стратегия на основе лактата привела лишь к увеличению объема инфузионной терапии и большему использованию вазопрессоров, но не улучшила результаты лечения пациентов: 28-дневная смертность составила 34,9 % в группе «периферической перфузии» и 43,4 % – в группе «лактата» (95 % ДИ, 0,55–1,02;  $p = 0,06$ ). Через 72 часа в группе «периферической перфузии» отмечалась меньшая органная дисфункция, о чем свидетельствовал средний балл по оценке шкалы SOFA через 72 часа – 5,6 против 6,6 (95 % ДИ, от -1,97 до -0,02;  $p = 0,045$ ) [9].

Выполненные еще в 90-х годах прошлого века исследования дают убедительные доказательства, что гиперлактатемия при сепсисе вряд ли связана с недостаточной доставкой кислорода, а попытки увеличить доставку кислорода могут быть вредными для пациента. Стремление снизить уровень лактата (какими бы ни были средства, принимая во внимание многочисленные возможные механизмы регулирования его уровня в крови) не имеет убедительных оснований с позиций гемодинамики, биоэнергетики или защиты тканей. Еще в 1994 г. M. Hayes et al. [10] выполнили рандомизированное контролируемое исследование, в котором пациенты, находящиеся в критическом состоянии, были разделены на две группы: «сверхнормальная доставка кислорода» и «обычное лечение». В «сверхнормальной» группе действительно наблюдалось значительное увеличение доставки кислорода, однако потребление кислорода оставалось неизменным, а смертность значительно увеличилась.

Результаты этих и других подобных исследований дают основания полагать, что гипоперфузия органов с недостаточной доставкой кислорода и, как следствие, анаэробная продукция лактата не являются очевидной причиной повышенного уровня последнего в крови при сепсисе. Не исключено существование альтернативного объяснения гиперлактатемии при сепсисе. Все больше фактов свидетельствуют о том,

что биоэнергетическая недостаточность при сепсисе первоначально определяется повреждением пируват-дегидрогеназного комплекса эндотоксином бактерий с нарушением экстракции кислорода и только потом – нарушениями транспорта кислорода [11]. В основе нарушений энергетического обмена лежит также митохондриальная дисфункция с многочисленными нарушениями ферментов цикла Кребса и цепи переноса электронов [12].

Таким образом, современные данные свидетельствуют, что увеличение содержания лактата в крови у пациентов с тяжелым сепсисом большей частью не связано с недостаточной перфузией тканей и вряд ли будет реагировать на ятрогенные попытки увеличить доставку кислорода. Вероятно, принятая сообществом анестезиологов-реаниматологов современная концепция ROS-D (Rescue, Optimization, Stabilization, and De-escalation) [13] в данном случае абсолютно уместна и требует не только последовательной конкретизации выбора, но и правильной скорости введения ряда кровезаменителей, в качестве которых с точки зрения патофизиологии сепсиса оправдано использование инфузионных антигипоксантов, содержащих сукцинат [14–15].

**Маркеры эндотелиальной дисфункции.** У пациентов с сепсисом и септическим шоком обнаруживаются в крови маркеры эндотелиальной дисфункции, такие как тканевый ингибитор активации плазминогена (PAI-1) [16], ангиопоэтин-2, эндокан (ESM-1) [17], растворимые молекулы адгезии (ICAM-1), тромбоспондин-1 и винкулин (VCL) [18]. PAI-1 может являться предиктором 28-дневной смертности у пациентов с сепсисом [16]. Регистрируемые изменения в системе коагуляции как результат эндотелиальной дисфункции также отрицательно влияют на клиническое течение сепсиса, а наличие ДВС-синдрома повышает риск смертности [19].

**Пресепсин.** Пресепсин, по мнению ряда авторов [20–25], по специфичности и чувствительности заметно превосходит все остальные маркеры сепсиса, в том числе прокальцитонин (PCT) и С-реактивный белок (CRP). Пресепсин – белок, который присутствует в CD14. CD14 является рецептором для липополисахарид-связывающего белка (LBP). В присутствии инфекционных агентов, в частности липополисахарида (LPS) бактерий, CD14 активирует толл-подобный рецептор TLR4, что, в свою очередь, приводит к провоспалительному каскаду реакций и слиянию комплекса LPS-LBP-CD14, а плазменная протеаза затем генерирует растворимый подтип CD14, именуемый пресепсином. Его продукция индуцируется в процессе фагоцитоза в ответ на бактериальную инфекцию.

Выявление пресепсина позволяет достаточно рано обнаружить признаки тяжелой бактериальной инфекции, являясь 15-минутным тестом, что очень важно для реанимационных мероприятий первого часа при сепсисе [24]. У пациентов без ССВО и КПВС при полостных хирургических операциях повышение уровня пресепсина отмечалось в 8 раз реже, чем прокальцитонина [20]. Пресепсин в диагностике сепсиса зарекомендовал себя маркером, отражающим реальную динамику течения сепсиса, чутко реагирующим на эффективную терапию. Он помогает в прогнозировании рецидивов сепсиса после ремиссии, в то время как клиническая картина сепсиса и уровень прокальцитонина временно нормализуются [21].

Однако следует отметить, что на уровень пресепсина оказывает значительное влияние состояние функции почек, поэтому у пациентов с нефрологическими заболеваниями рекомендуется использовать другие биомаркеры [23]. В работе M. Jereb et al. [25] отмечено, что статистически значимые различия показателей пресепсина и других биомаркеров сепсиса (PCT, CRP, лактат) у пациентов с грамположительной и грамотрицательной инфекцией отсутствуют. Результаты многих исследований продемонстрировали более высокую эффективность использования пресепсина в комбинации с PCT и CRP [22].

**Прокальцитонин.** Весьма значимым в диагностике сепсиса признается определение содержания в крови биомаркера системного воспаления – прокальцитонина (PCT). Прокальцитонин – прогормон кальцитонина, в норме вырабатывается парафолликулярными клетками щитовидной железы и нейроэндокринными клетками легких и кишечника, в патологии он вырабатывается не только указанными клетками, но и лейкоцитами. Эндотоксин грамотрицательных бактерий, цитокины и элементы разрушенных мембран клеток являются главными индукторами его синтеза и освобождения из поврежденных органов [26]. Нормальное значение PCT составляет до 0,046 мкг/л, а уровень PCT менее 0,5 мкг/л является референтным для исключения сепсиса. Уровень PCT увеличивается в течение 2–4 часов после начала сепсиса [26]. Исследования показали, что более высокий уровень PCT в день поступления в отделение интенсивной терапии связан с высоким риском прогрессирования инфекционного процесса, вплоть до сепсиса и септического шока [26].

Значения PCT помогают в принятии решения о необходимости назначения антибиотиков и продолжительности антибиотикотерапии [27]. У пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии использование алгоритма на основе PCT привело к снижению длительности курса антибиотиков и улучшению качества жизни при одновременном снижении затрат на госпитализацию, особенно у пациентов ОРИТ с недифференцированным сепсисом [27–28].

Схожие результаты использования алгоритма определения продолжительности антибиотикотерапии у пациентов с сепсисом с учетом уровня прокальцитонина получены в нескольких проспективных рандомизированных исследованиях, выполненных ранее и отраженных в обзоре Jeon K. et al. [27]. Снижение количества дней лечения антибиотиками составило в разных исследованиях от 1 до 3,5. При этом ни одно из исследований не показало увеличения числа побочных эффектов или частоты неэффективного лечения из-за меньшей длительности антибиотикотерапии. Исследование MOSES свидетельствует, что неспособность терапии снизить уровень PCT более чем на 80 % между первым и четвертым днем является важным независимым предиктором повышенной 28-дневной смертности пациентов с сепсисом [29].

Таким образом, показано, что прокальцитонин может быть использован в качестве надежного диагностического теста, прогностического маркера, маркера тяжести сепсиса и связанной с ним смертности, а также для оценки реакции на лечение. По мнению D. Rinewalt et al. [30], PCT даже превосходит CRP в выявлении и оценке тяжести сепсиса. Вследствие высокой диагностической значимости низкий уровень PCT

позволяет исключить сепсис, высокий же уровень PCT помогает в его ранней диагностике, опережая диагностически значимое увеличение уровня CRP более чем на 1 сутки [30].

К недостаткам PCT можно отнести ложноотрицательные результаты у пациентов с локализованной инфекцией, инфицированием нетипичными бактериями и пациентов, получающих стероиды. Уровень PCT может возрастать после тяжелой травмы, хирургического вмешательства или после остановки сердца в рамках неизбежно формирующегося в данных ситуациях ССВО [31].

**С-реактивный белок.** Достаточно эффективным маркером сепсиса может быть С-реактивный белок – белок острой фазы, который вырабатывается в печени в течение 6 часов с момента инфицирования, а также в ответ на повреждение тканей. Период полураспада CRP составляет 19 часов, а пиковый уровень – от 36 до 50 часов. CRP широко используется в качестве маркера инфекции и сепсиса. Показано, что комплексное исследование CRP и PCT диагностически значимо для определения сепсиса и септического шока [32]. Однако при тяжелой печеночной недостаточности маркер теряет свою диагностическую значимость [33].

Исследование S. Pradhan et al. [34] показало полезность использования CRP в качестве маркера сепсиса в условиях, когда более современные биомаркеры, такие как прокальцитонин или интерлейкины, недоступны. Вследствие высокой чувствительности CRP к инфекции снижается риск несвоевременной диагностики сепсиса у пациентов с высоким риском смертности и появляется возможность относительно рано начать комплекс лечебных мероприятий [34].

Основным недостатком CRP как биомаркера сепсиса является его низкая специфичность. Уровень CRP будет высок при выраженном воспалительном процессе в организме, однако дифференцировать сепсис с другими инфекционными процессами с помощью CRP практически невозможно. Тем не менее доступность и простота его определения в крови позиционируют CRP как надежный маркер для диагностики и прогноза исхода у пациентов с сепсисом наряду с PCT [32].

**Цитокины.** Хотя синдром системного воспалительного ответа может быть обусловлен воздействием инфекционных или неинфекционных факторов (инфекции, лекарственные препараты, токсины, недостаточность надпочечников, травмы, ожоги, ишемия, панкреатит и др.), при сепсисе он связан с наличием инфекционного фактора и вторичен по отношению к бактериальному, грибковому или вирусному инфекционному агенту [30].

Провоспалительные цитокины являются маркерами гипервоспалительной фазы сепсиса. К числу хорошо изученных провоспалительных цитокинов, имеющих прогностическую значимость, относятся фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8) и моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1) [30]. В то же время у пациентов с сепсисом может повышаться уровень противовоспалительных цитокинов в рамках формирующегося КПВС. Причем известно, что чем сильнее признаки КПВС, тем сложнее протекает сепсис. По данным Moliehi Potjo et al. [35], у пациентов с сепсисом значительно повышался уровень противовоспалительных цитокинов IL-1RA и IL-10 в сравнении с группой пациентов с системным воспа-

лительным ответом, что можно объяснить интенсивным противодействием нарастающему системному воспалительному ответу, наблюдаемому при сепсисе. Исследование PCT, CRP, IL-1RA, IL-10 и уровня тромбоцитов может быть полезно для диагностики сепсиса и прогноза летальности [35].

Заслуживает внимания фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), – цитокин, который способствует миграции и накоплению лейкоцитов в очаге воспаления и инфекции. MIF может играть важную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции при сепсисе, способствуя MIF-индуцируемой аутофагии. Блокирование MIF в эксперименте значимо уменьшает индуцируемую тромбином аутофагию и повышенную проницаемость, снижая смертность у мышей с эндотоксемией [36]. При использовании в сочетании с другими биомаркерами MIF имеет большую ценность. Высокие уровни MIF и PCT у пациентов коррелируют со смертельным исходом, помогая оценить прогноз выживаемости [37].

**Биомаркеры метаболизма железа.** Заслуживают внимания клиницистов биомаркеры анемического синдрома, нередко развивающегося на фоне сепсиса (так называемая анемия воспаления).

В недавнем обзоре Y. Jiang et al. [38] отмечено, что такие биомаркеры, как плазменный эритропоэтин, гепсидин, ферритин, IL-6, растворимый рецептор трансферина/log (ферритин), были достоверно связаны с 28-дневной смертностью. При этом плазменный гепсидин может иметь более высокую прогностическую ценность с высокой специфичностью по сравнению с другими параметрами, связанными с анемией воспаления. Прогностическая ценность гепсидина (25-аминокислотного пептида, вырабатываемого в печени) объясняется его участием в метаболизме железа: гепсидин препятствует доступу микроорганизмов к железу, в связи с чем получил название «антимикробный пептид».

**Белки острой фазы воспаления.** Сывороточный амилоидный белок (SAA), образующийся в печени в острую фазу, увеличивается в 1 000 раз к 8–24 часу после начала инфекции. Мониторинг уровней SAA и сывороточного оксида азота совместно со шкалой APACHE II лучше отражает тяжесть сепсиса в сравнении с традиционными биомаркерами (например, CRP) и может быть использован для прогноза у пациентов с сепсисом [39].

Сывороточный проадреномедуллин (MR-proADM), как установлено, обладает мощным вазодилатирующим и бактерицидным потенциалом [40]. В исследовании J. Baldira et al. [41] показано, что комбинация PCT и MR-proADM может помочь идентифицировать признаки сепсиса у пациентов после неотложной медицинской помощи или до хирургического вмешательства, а MR-proADM и SOFA показали хорошие результаты в прогнозировании 28- и 90-дневной смертности. MR-proADM продемонстрировал также высокую связь с показаниями к переводу в ОРИТ. MR-proADM не подвергается разрушению ферментами, однако лекарственные препараты существенно влияют на метаболизм этого маркера.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обоснование клинического использования широкого спектра биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования сепсиса, а также определения так-

тики ведения пациентов, выбора терапии и оценки ее эффективности основано на понимании патофизиологии этого жизнеугрожающего процесса.

Клинически наиболее значимым биомаркером сепсиса, хотя и с некоторыми ограничениями, является РСТ. При этом использование различных комбинаций биомаркеров (например, РСТ в комбинации с CRP, пресепсин в комбинации с РСТ и CRP и другие сочетания маркеров) существенно расширяет диагностические возможности лабораторной диагностики сепсиса. Раннее подтверждение инфекции, комплексное ис-

пользование в диагностике разнообразных маркеров, в том числе таких, как лактат, помогают своевременно принять решение о мероприятиях первого часа при сепсисе, что может способствовать снижению смертности при сепсисе и септическом шоке. Использование мониторинга маркеров сепсиса в процессе лечения способствует своевременной коррекции лечения и, как следствие, увеличивает вероятность благоприятного исхода этого тяжелого заболевания.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N. K. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis – Current Estimates and Limitations // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 193, Iss. 3. P. 259–272.
2. Singhal N., Kumar M., Kanaujia P. K., Viridi J. S. MALDI-TOF Mass Spectrometry: an Emerging Technology for Microbial Identification and Diagnosis // *Frontiers in Microbiology*. 2015. Vol. 6. P. 791.
3. Spiller F., Formiga R. O., da Silva Coimbra J. F., Alves-Filho J. C., Cunha T. M., Cunha F. Q. Targeting Nitric Oxide as a Key Modulator of Sepsis, Arthritis and Pain. Review // *Nitric Oxide – Biology and Chemistry*. 2019. Vol. 89, Iss. 1. P. 32–40.
4. Sun J., Zhang J., Tian J., Virzi G. M., Digvijay K., Cueto L., Yin Y., Rosner M. H., Ronco C. Mitochondria in Sepsis-Induced AKI. Review // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019. Vol. 30, Iss. 7. P. 1151–1161.
5. Mitra B., Roman C., Charters K. E., O'Reilly G., Gantner D., Cameron P. A. Lactate, Bicarbonate and Anion Gap for Evaluation of Patients Presenting with Sepsis to the Emergency Department: A prospective Cohort Study // *EMA – Emergency Medicine Australasia*. 2020. Vol. 32, Iss. 1. P. 20–24.
6. Ryoo S. M., Lee J. B., Lee Y. S. et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients with Septic Shock Defined by Sepsis-3 // *Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 46, Iss. 6. P. E489–E495.
7. Jones A. E. Lactate Clearance for Assessing Response to Resuscitation in Severe Sepsis // *Academic Emergency Medicine*. 2013. Vol. 20. P. 844–847.
8. Hernandez G., Ospina-Tascon G. A., Damiani L. P. et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status Vs Serum Lactate Levels on 28-day Mortality Among Patients with Septic Shock: The Andromeda-Shock Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2019. Vol. 321, Iss. 7. P. 654–664.
9. Marik P. E. Lactate Guided Resuscitation – Nothing is More Dangerous than Conscientious Foolishness // *Journal of Thoracic Disease*. 2019. Vol. 11, Sup. 15. P. S1969–S1972.
10. Hayes M. A., Timmins A. C., Yau E. H., Palazzo M., Hinds C. J., Watson D. Elevation of Systemic Oxygen Delivery in the Treatment of Critically Ill Patients // *The New England Journal of Medicine*. 1994. Vol. 330, Iss. 24. P. 1717–1722.
11. Tapia P., Soto D., Bruhn A., Alegria L., Jarufe N., Luengo C., et al. Impairment of Exogenous Lactate Clearance in Experimental Hyperdynamic Septic Shock is not Related to Total Liver Hypoperfusion // *Critical Care*. 2015. Vol. 19. URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0928-3> (дата обращения: 10.12.2020).

## REFERENCES

1. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N. K. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis – Current Estimates and Limitations // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 193, Iss. 3. P. 259–272.
2. Singhal N., Kumar M., Kanaujia P. K., Viridi J. S. MALDI-TOF Mass Spectrometry: an Emerging Technology for Microbial Identification and Diagnosis // *Frontiers in Microbiology*. 2015. Vol. 6. P. 791.
3. Spiller F., Formiga R. O., da Silva Coimbra J. F., Alves-Filho J. C., Cunha T. M., Cunha F. Q. Targeting Nitric Oxide as a Key Modulator of Sepsis, Arthritis and Pain. Review // *Nitric Oxide – Biology and Chemistry*. 2019. Vol. 89, Iss. 1. P. 32–40.
4. Sun J., Zhang J., Tian J., Virzi G. M., Digvijay K., Cueto L., Yin Y., Rosner M. H., Ronco C. Mitochondria in Sepsis-Induced AKI. Review // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019. Vol. 30, Iss. 7. P. 1151–1161.
5. Mitra B., Roman C., Charters K. E., O'Reilly G., Gantner D., Cameron P. A. Lactate, Bicarbonate and Anion Gap for Evaluation of Patients Presenting with Sepsis to the Emergency Department: A prospective Cohort Study // *EMA – Emergency Medicine Australasia*. 2020. Vol. 32, Iss. 1. P. 20–24.
6. Ryoo S. M., Lee J. B., Lee Y. S. et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients with Septic Shock Defined by Sepsis-3 // *Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 46, Iss. 6. P. E489–E495.
7. Jones A. E. Lactate Clearance for Assessing Response to Resuscitation in Severe Sepsis // *Academic Emergency Medicine*. 2013. Vol. 20. P. 844–847.
8. Hernandez G., Ospina-Tascon G. A., Damiani L. P. et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status Vs Serum Lactate Levels on 28-day Mortality Among Patients with Septic Shock: The Andromeda-Shock Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2019. Vol. 321, Iss. 7. P. 654–664.
9. Marik P. E. Lactate Guided Resuscitation – Nothing is More Dangerous than Conscientious Foolishness // *Journal of Thoracic Disease*. 2019. Vol. 11, Sup. 15. P. S1969–S1972.
10. Hayes M. A., Timmins A. C., Yau E. H., Palazzo M., Hinds C. J., Watson D. Elevation of Systemic Oxygen Delivery in the Treatment of Critically Ill Patients // *The New England Journal of Medicine*. 1994. Vol. 330, Iss. 24. P. 1717–1722.
11. Tapia P., Soto D., Bruhn A., Alegria L., Jarufe N., Luengo C., et al. Impairment of Exogenous Lactate Clearance in Experimental Hyperdynamic Septic Shock is not Related to Total Liver Hypoperfusion // *Critical Care*. 2015. Vol. 19. URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0928-3> (accessed: 10.12.2020).

12. Arulkumaran N., Deutschman C. S., Pinsky M. R., Zuckerbraun B., Schumacker P. T., Gomez H., Gomez A., Murray P. Mitochondrial Function in Sepsis // *Shock*. 2016. Vol. 45, No. 3. P. 271–281.
13. Hoste E. A., Maitland K., Brudney C. S. et al. Four Phases of Intravenous Fluid Therapy: a Conceptual Model // *BJA*. 2014. Vol. 113, Iss. 5. P. 740–747.
14. Орлов Ю. П., Лукач В. Н., Говорова Н. В., Глущенко А. В., Дмитриева О. Д. Дозозависимое влияние ремаксола на показатели центральной гемодинамики и метаболизм при распространенном перитоните // *Вестник интенсив. терапии*. 2016. № 1. С. 27–32.
15. Долгих В. Т., Говорова Н. В., Орлов Ю. П., Корпачева О. В., Доровских Г. Н., Ершов А. В. Патофизиологические аспекты гипероксии в практике анестезиолога-реаниматолога // *Общая реаниматология*. 2017. Т. 13, № 3. С. 83–92.
16. Kazune S., Caica A., Volceka K. et al. Relationship of Mottling Score, Skin Microcirculatory Perfusion Indices and Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Patients with Septic Shock: an Observational Study // *Critical Care*. 2019. Vol. 23, Iss. 1. URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2589-0> (дата обращения: 10.12.2020).
17. Suraj J., Kurpinska A., Sternak M. et al. Quantitative Measurement of Selected Protein Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Plasma by Micro-Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Based on Stable Isotope Dilution Method // *Talanta*. 2019. Vol. 194. P. 1005–1016.
18. Decker S. O., Incamps A., Sigl A. et al. ICAM-1, Thrombospondin-1 & Vinculin: New Biomarkers for the Detection of Invasive Fungal Infections in Patients with Sepsis/Septic Shock // *Infection*. 2019. Vol. 47. P. S28–S29.
19. Iba T., Umemura Y., Watanabe E. Diagnosis of Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation and Coagulopathy // *Acute Medicine & Surgery*. 2019. Vol. 6, Iss. 3. P. 223–232.
20. Афанасьев А. А., Малинина Д. А., Колчанова В. Н. [и др.] Место пресеписина в скрининге инфекции у пациентов в критическом состоянии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018. Т. 15, № 4. С. 23–33.
21. Вельков В. В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресеписин. М.: ДИАКОН, 2015. 117 с.
22. Жилинский Е. В. Анализ использования пресеписина в диагностике сепсиса при тяжелой ожоговой травме: тез. доклада науч.-практич. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию первого ожогового центра России. СПб.: ГБУ Санкт-Петербург. НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 2016. С. 38–39.
23. Трунова К. А. Пресеписин как маркер сепсиса // *Фармакоэкономика. Современ. фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018. Т. 11, № 1. С. 65–70.
24. Limongi D., D'Agostini C., Ciotti M. New Sepsis Biomarkers // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2016. Vol. 6, Iss. 6. P. 516–519.
25. Jereb M., Mavric M., Skvarc M., Drobnic A., Dolenc S., Strunjas N. P., Luksic B., Kmet N. G. Usefulness of Presepsin as Diagnostic and Prognostic Marker of Sepsis in Daily Clinical Practice // *Journal of Infection in Developing Countries*. 2019. Vol. 13, Iss. 11. P. 1038–1044.
26. Rogic D., Juros G. F., Petrik J., Vrancic A. L. Advances and Pitfalls in using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Management of Sepsis // *EJIFCC*. 2017. Vol. 28, Iss. 2. P. 114–121.
12. Arulkumaran N., Deutschman C. S., Pinsky M. R., Zuckerbraun B., Schumacker P. T., Gomez H., Gomez A., Murray P. Mitochondrial Function in Sepsis // *Shock*. 2016. Vol. 45, No. 3. P. 271–281.
13. Hoste E. A., Maitland K., Brudney C. S. et al. Four Phases of Intravenous Fluid Therapy: a Conceptual Model // *BJA*. 2014. Vol. 113, Iss. 5. P. 740–747.
14. Orlov Yu. P., Lukach V. N., Govorova N. V., Glushchenko A. V., Dmitrieva O. D. Remaxol Dose-Dependent Effect on Central Hemodynamics and Metabolism in Generalized Peritonitis // *Intensive Care Herald*. 2016. No. 1. P. 27–32. (In Russian).
15. Dolgikh V. T., Govorova N. V., Orlov Yu. P., Korpacheva O. V., Dorovskikh G. N., Ershov A. V. Pathophysiological Aspects of Hyperoxian Anesthesiologist Reanimatologist's Practice // *General Reanimatology*. 2017. Vol. 13, No. 3. P. 83–92. (In Russian).
16. Kazune S., Caica A., Volceka K. et al. Relationship of Mottling Score, Skin Microcirculatory Perfusion Indices and Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Patients with Septic Shock: an Observational Study // *Critical Care*. 2019. Vol. 23, Iss. 1. URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2589-0> (accessed: 10.12.2020).
17. Suraj J., Kurpinska A., Sternak M. et al. Quantitative Measurement of Selected Protein Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Plasma by Micro-Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Based on Stable Isotope Dilution Method // *Talanta*. 2019. Vol. 194. P. 1005–1016.
18. Decker S. O., Incamps A., Sigl A. et al. ICAM-1, Thrombospondin-1 & Vinculin: New Biomarkers for the Detection of Invasive Fungal Infections in Patients with Sepsis/Septic Shock // *Infection*. 2019. Vol. 47. P. S28–S29.
19. Iba T., Umemura Y., Watanabe E. Diagnosis of Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation and Coagulopathy // *Acute Medicine & Surgery*. 2019. Vol. 6, Iss. 3. P. 223–232.
20. Afanasev A. A., Malinina D. A., Kolchanova V. N. et al. Mesto presepsina v skrininge infektsii u patsientov v kriticheskom sostoianii // *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018. Vol. 15, No. 4. P. 23–33. (In Russian).
21. Velkov V. V. Kompleksnaia laboratornaia diagnostika sistemnykh infektsii i sepsisa: S-reaktivnyi belok, prokaltitonin, presepsin. Moscow: DIAKON, 2015. 117 p. (In Russian).
22. Zhilinskii E. V. Analiz ispolzovaniia presepsina v diagnostike sepsisa pri tiazheloi ozhogovoi travme: tez. doklada nauch.-praktich. konf. s mezhdunar. uchastiem, posviashch. 70-letiiu pervogo ozhogovogo tsentra Rossii. Saint Petersburg: GBU Sankt-Peterburg. Nil skoroi pomoshchi im. I. I. Dzhanelidze, 2016. P. 38–39. (In Russian).
23. Trunova K. A. Presepsin kak marker sepsisa // *Farmakoeconomika. Sovrem. farmakoeconomika i farmakoeconomika i farmakoeconomika*. 2018. Vol. 11, No. 1. P. 65–70. (In Russian).
24. Limongi D., D'Agostini C., Ciotti M. New Sepsis Biomarkers // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2016. Vol. 6, Iss. 6. P. 516–519.
25. Jereb M., Mavric M., Skvarc M., Drobnic A., Dolenc S., Strunjas N. P., Luksic B., Kmet N. G. Usefulness of Presepsin as Diagnostic and Prognostic Marker of Sepsis in Daily Clinical Practice // *Journal of Infection in Developing Countries*. 2019. Vol. 13, Iss. 11. P. 1038–1044.
26. Rogic D., Juros G. F., Petrik J., Vrancic A. L. Advances and Pitfalls in using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Management of Sepsis // *EJIFCC*. 2017. Vol. 28, Iss. 2. P. 114–121.

27. Jeon K., Suh J. K., Jang E. J., Cho S., Ryu H. G., Na S., Hong S. B., Lee H. J., Kim J. Y., Lee S. M. Procalcitonin-Guided Treatment on Duration of Antibiotic Therapy and Cost in Septic Patients (PRODA): a Multi-Center Randomized Controlled Trial // *J Korean Med Sci.* 2019. Vol. 34, Iss. 14. URL: <https://www.jkms.org/Synapse/Data/PDFData/0063JKMS/jkms-34-e110.pdf> (дата обращения: 10.12.2020).
28. Collins C. D., Brockhaus K., Sim T., Suneja A., Malani A. N. Analysis to Determine Cost-Effectiveness of Procalcitonin-Guided Antibiotic Use in Adult Patients with Suspected Bacterial Infection and Sepsis // *AJHP.* 2019. Vol. 76, Iss. 16. P. 1219–1225.
29. Schuetz P., Birkhahn R., Sherwin R. et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results from the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study // *Critical care medicine.* 2017. Vol. 45, Iss. 5. P. 781–789.
30. Saclarides T. J., Myers J. A., Millikan, K. W. Common Surgical Diseases: An Algorithmic Approach to Problem Solving. Third Ed. 2015. P. 361–362.
31. Khan F. Y. High Serum Procalcitonin: Interpret with Caution // *Clinical Microbiology: Open Access.* 2017. Vol. 6, Iss. 2. URL: <https://www.longdom.org/open-access/> (дата обращения: 10.12.2020).
32. Ryu J. A., Yang J. H., Lee D. et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock // *PLoS ONE.* 2015. Vol. 10, Iss. 9. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article/> (дата обращения: 10.12.2020).
33. Bolia R., Srivastava A., Marak R., Yachha S. K., Poddar U. Role of Procalcitonin and C-reactive Protein as Biomarkers of Infection in Children with Liver Disease // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2016. Vol. 63, Iss. 4. P. 406–411.
34. Pradhan S., Ghimire A., Bhattarai B. et al. The Role of C-reactive Protein as a Diagnostic Predictor of Sepsis in a Multidisciplinary Intensive Care Unit of a Tertiary Care Center in Nepal // *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2016. Vol. 20. P. 417–420.
35. Potjo M., Theron A. J., Cockeran R., Sipholi N. N., Steel H. C., Bale T. V., Meyer P. W. A., Anderson R., Tintinger G. R. Interleukin-10 and Interleukin-1 Receptor Antagonist Distinguish Between Patients with Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) // *Cytokine.* 2019. Vol. 120. P. 227–233.
36. Chao C. H., Chen H. R., Chuang Y. C., Yeh T. M. Macrophage Migration Inhibitory Factor-Induced Autophagy Contributes to Thrombin-Triggered Endothelial Hyperpermeability in Sepsis // *Shock.* 2018. Vol. 50, Iss. 1. P. 103–111.
37. Bozza F. A., Gomes R. N., Japiassu A. M. et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels Correlate with Fatal Outcome in Sepsis // *Shock.* 2004. Vol. 22, Iss. 4. P. 309–313.
38. Jiang Y., Jiang F.-Q., Kong F., An M.-M., Jin B.-B., Cao D., Gong P. Inflammatory Anemia-Associated Parameters are Related to 28-day Mortality in Patients with Sepsis Admitted to the ICU: A Preliminary Observational Study // *Annals of Intensive Care.* 2019. Vol. 9, Iss. 1. Article number 67. URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/> (дата обращения: 10.12.2020).
39. Yu M. H., Chen M. H., Han F. et al. Prognostic Value of the Biomarkers Serum amyloid A and Nitric Oxide in Patients with Sepsis // *International immunopharmacology.* 2018. Vol. 62. P. 287–292.
40. Gille J., Ostermann H., Dragu A., Sablotzki A. MR-proADM: A New Biomarker for Early Diagnosis of Sepsis in Burned
27. Jeon K., Suh J. K., Jang E. J., Cho S., Ryu H. G., Na S., Hong S. B., Lee H. J., Kim J. Y., Lee S. M. Procalcitonin-Guided Treatment on Duration of Antibiotic Therapy and Cost in Septic Patients (PRODA): a Multi-Center Randomized Controlled Trial // *J Korean Med Sci.* 2019. Vol. 34, Iss. 14. URL: <https://www.jkms.org/Synapse/Data/PDFData/0063JKMS/jkms-34-e110.pdf> (accessed: 10.12.2020).
28. Collins C. D., Brockhaus K., Sim T., Suneja A., Malani A. N. Analysis to Determine Cost-Effectiveness of Procalcitonin-Guided Antibiotic Use in Adult Patients with Suspected Bacterial Infection and Sepsis // *AJHP.* 2019. Vol. 76, Iss. 16. P. 1219–1225.
29. Schuetz P., Birkhahn R., Sherwin R. et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results from the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study // *Critical care medicine.* 2017. Vol. 45, Iss. 5. P. 781–789.
30. Saclarides T. J., Myers J. A., Millikan, K. W. Common Surgical Diseases: An Algorithmic Approach to Problem Solving. Third Ed. 2015. P. 361–362.
31. Khan F. Y. High Serum Procalcitonin: Interpret with Caution // *Clinical Microbiology: Open Access.* 2017. Vol. 6, Iss. 2. URL: <https://www.longdom.org/open-access/> (accessed: 10.12.2020).
32. Ryu J. A., Yang J. H., Lee D. et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock // *PLoS ONE.* 2015. Vol. 10, Iss. 9. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article/> (accessed: 10.12.2020).
33. Bolia R., Srivastava A., Marak R., Yachha S. K., Poddar U. Role of Procalcitonin and C-reactive Protein as Biomarkers of Infection in Children with Liver Disease // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2016. Vol. 63, Iss. 4. P. 406–411.
34. Pradhan S., Ghimire A., Bhattarai B. et al. The Role of C-reactive Protein as a Diagnostic Predictor of Sepsis in a Multidisciplinary Intensive Care Unit of a Tertiary Care Center in Nepal // *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2016. Vol. 20. P. 417–420.
35. Potjo M., Theron A. J., Cockeran R., Sipholi N. N., Steel H. C., Bale T. V., Meyer P. W. A., Anderson R., Tintinger G. R. Interleukin-10 and Interleukin-1 Receptor Antagonist Distinguish Between Patients with Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) // *Cytokine.* 2019. Vol. 120. P. 227–233.
36. Chao C. H., Chen H. R., Chuang Y. C., Yeh T. M. Macrophage Migration Inhibitory Factor-Induced Autophagy Contributes to Thrombin-Triggered Endothelial Hyperpermeability in Sepsis // *Shock.* 2018. Vol. 50, Iss. 1. P. 103–111.
37. Bozza F. A., Gomes R. N., Japiassu A. M. et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels Correlate with Fatal Outcome in Sepsis // *Shock.* 2004. Vol. 22, Iss. 4. P. 309–313.
38. Jiang Y., Jiang F.-Q., Kong F., An M.-M., Jin B.-B., Cao D., Gong P. Inflammatory Anemia-Associated Parameters are Related to 28-day Mortality in Patients with Sepsis Admitted to the ICU: A Preliminary Observational Study // *Annals of Intensive Care.* 2019. Vol. 9, Iss. 1. Article number 67. URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/> (accessed: 10.12.2020).
39. Yu M. H., Chen M. H., Han F. et al. Prognostic Value of the Biomarkers Serum amyloid A and Nitric Oxide in Patients with Sepsis // *International immunopharmacology.* 2018. Vol. 62. P. 287–292.
40. Gille J., Ostermann H., Dragu A., Sablotzki A. MR-proADM: A New Biomarker for Early Diagnosis of Sepsis in Burned

- Patients // Journal of Burn Care & Research. 2017. Vol. 38, Iss. 5. P. 290–298.
41. Baldirà J., Ruiz-Rodríguez J. C., Wilson D. C., Ruiz-Sanmartin A., Cortes A., Chiscano L., Ferrer-Costa R., Comas I., Larrosa N., Fàbrega A., González-López J. J., Ferrer R. Biomarkers and Clinical Scores to Aid the Identification of Disease Severity and Intensive Care Requirement Following Activation of an In-Hospital Sepsis Code // Annals of Intensive Care. 2020. Vol. 10, Iss. 1. URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/> (дата обращения: 10.12.2020).
41. Baldirà J., Ruiz-Rodríguez J. C., Wilson D. C., Ruiz-Sanmartin A., Cortes A., Chiscano L., Ferrer-Costa R., Comas I., Larrosa N., Fàbrega A., González-López J. J., Ferrer R. Biomarkers and Clinical Scores to Aid the Identification of Disease Severity and Intensive Care Requirement Following Activation of an In-Hospital Sepsis Code // Annals of Intensive Care. 2020. Vol. 10, Iss. 1. URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/> (accessed: 10.12.2020).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

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

ORCID: 0000-0002-6775-323X.

E-mail: azolotov@mail.ru

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

ORCID: 0000-0001-6110-3933.

E-mail: olgkor@mail.ru

**Пальянов Сергей Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: svpomsk@bk.ru

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

ORCID: 0000-0002-6747-998X.

E-mail: orlov-up@mail.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

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

ORCID: 0000-0002-6775-323X.

E-mail: azolotov@mail.ru

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

ORCID: 0000-0001-6110-3933.

E-mail: olgkor@mail.ru

**Sergey V. Palyanov** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: svpomsk@bk.ru

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

ORCID: 0000-0002-6747-998X.

E-mail: orlov-up@mail.ru

# ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ И ФЛАВОНОИДОВ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ИСХОДЫ

Л. В. Коваленко<sup>1</sup>, Л. Д. Белоцерковцева<sup>1,4</sup>, А. Э. Каспарова<sup>1,2</sup>,  
И. И. Мордovina<sup>1</sup>, А. Е. Гуляев<sup>3</sup>, Н. С. Кавушевская<sup>1</sup>, Т. А. Синюкова<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан

<sup>4</sup> Сургутский клинический перинатальный центр, Сургут, Россия

**Цель** – провести анализ научной литературы, посвященной изучению влияния полифенолов и флавоноидов на течение беременности и ее исходы. **Материал и методы.** В ходе работы проводился поиск литературы в базах данных MEDLINE, PubMed, eLIBRARY.RU и РИНЦ по следующим ключевым словам: полифенолы, флавоноиды, преэклампсия, плацентарная недостаточность, синдром задержки внутриутробного роста плода. Глубина поиска – 10 лет. Проведен анализ 120 публикаций по теме, в обзор включен 41 источник литературы. **Результаты.** Объем информации о безопасности этих соединений для репродуктивных процессов крайне ограничен, что свидетельствует о значительном пробеле в этой области знания и требует дополнительных исследований профиля безопасности активных полифенольных соединений в экспериментальных условиях, а также накопления и анализа данных по ситуациям из клинической практики.

**Ключевые слова:** полифенолы, флавоноиды, преэклампсия, задержка внутриутробного роста плода, прегравидарная подготовка.

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

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

## ВВЕДЕНИЕ

Полифенолы как диетические антиоксиданты представляют собой широкий спектр молекул, кото-

рые в естественных условиях встречаются в ягодах, овощах, фруктах, травяных растениях, злаках, орехах, семенах, специях, а также напитках растительного

## EVALUATION OF THE EFFECT OF PLANT POLYPHENOLS AND FLAVONOIDS ON THE COURSE OF PREGNANCY AND ITS OUTCOMES

L. V. Kovalenko<sup>1</sup>, L. D. Belotserkovtseva<sup>1,4</sup>, A. E. Kasparova<sup>1,2</sup>,  
I. I. Mordovina<sup>1</sup>, A. E. Gulyaev<sup>3</sup>, N. S. Kavushevskaya<sup>1</sup>, T. A. Sinyukova<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>4</sup> Surgut Regional Clinical Prenatal Centre, Surgut, Russia

**The study aims** to analyze the contemporary scientific literature on the influence of polyphenols and flavonoids on the course of pregnancy and its outcomes. **Material and methods.** In the course of the work, literature was searched in the MEDLINE, PubMed, eLIBRARY.RU, and RSCI databases through the following keywords: polyphenols, flavonoids, preeclampsia, placental insufficiency, intrauterine growth restriction. The analysis of 120 publications was carried out. As a result, 41 literature sources were selected. The search depth was ten years. **Results.** Analysis of the information currently available indicates a large gap in the knowledge regarding the safety of these compounds for reproductive processes. Thus, it is necessary to conduct additional studies of the safety profile of active polyphenolic compounds in experimental conditions and it is essential to monitor the data on the situation in clinical practice.

**Keywords:** polyphenols, flavonoids, preeclampsia, intrauterine growth restriction of the fetus, pregravid preparation.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

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

происхождения [1]. Именно полифенолы являются самыми распространенными органическими соединениями растений и играют важную роль в профилактике заболеваний у млекопитающих, в том числе человека. Антиоксидантная активность фруктов и овощей, богатых полифенолами, обуславливает их пользу и рекомендации по включению их в рацион населения и использованию в диетах [2].

Питание и здоровье матери до и во время беременности, безусловно, имеют решающее значение для пренатального развития и последующего статуса здоровья ребенка. И наоборот, нарушение баланса антиоксидантных систем, сопровождающееся повышенным производством активных форм кислорода (АФК) и развитием оксидативного стресса, вызывает пренатальные нарушения развития плода, ранний самопроизвольный аборт, замершую беременность, дефекты развития и внутриутробную гибель плода, преждевременные роды и низкий вес ребенка при рождении [3]. С развитием оксидативного стресса связаны тяжелые осложнения беременности, такие как преэклампсия и гестационный сахарный диабет (ГСД) [4].

Известно, что воздействие загрязнений окружающей среды на мать в раннем периоде беременности играет значительную роль в формировании у потомства нарушений, характера метаболизма и энергообеспечения, а также в развитии программированной патологии в последующей жизни, включая ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания [5].

В исследованиях H. Kais [6] показано, что сбалансированная добавка диетических антиоксидантов до и во время беременности имеет большое значение для эмбриональной имплантации и органогенеза плода, а потребление в период до зачатия богатых полифенолами продуктов может улучшить здоровье матери, повлиять на многочисленные функции плаценты, а также уменьшить риск нарушений развития новорожденного и снизить его заболеваемость в постнатальном периоде.

Однако для подтверждения результатов положительного влияния полифенолов на исходы беременности необходимы исследования с высоким уровнем доказательности о влиянии диеты, богатой полифенолами, в первую очередь, на пре- и постнатальное развитие ребенка.

**Цель** – провести анализ научной литературы, посвященной изучению влияния полифенолов и флавоноидов на течение беременности и ее исходы.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы в базах данных MEDLINE, PubMed, eLIBRARY.RU и РИНЦ. По результатам анализа 120 публикаций отобран 41 источник из научной литературы по изучаемой проблеме. Поиск был проведен по следующим ключевым словам: полифенолы, флавоноиды, преэклампсия, плацентарная недостаточность, синдром задержки внутриутробного роста плода. Глубина поиска составила 10 лет.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные работы в эксперименте показали, что диетическая добавка полифенолов активизирует антиоксидантную способность плазмы и способствует предупреждению развития оксидативного стресса и тяжелых патологических состояний беременности, при которых он развивается [7], а также позволяет снижать уровень плацентарных нарушений [8].

Диеты, богатые антиоксидантами, повышают общий антиоксидантный статус и способствуют улучшению здоровья. В проведенном систематическом обзоре показана обратно-пропорциональная связь между антиоксидантным потенциалом диеты и концентрацией глюкозы в крови [9]. Общая антиоксидантная способность диеты складывается из суммирования активности входящих в ее состав продуктов, напитков, фруктов, фруктовых соков и овощей. Измерение общей антиоксидантной активности было бы полезно для определения их кумулятивного эффекта и способности оказывать аддитивное воздействие на здоровье. Например, была установлена обратная связь между антиоксидантным потенциалом диеты и риском некоторых хронических заболеваний, таких как рак, метаболический синдром [10] или хроническое воспаление [11].

Продолжается изучение значимости использования диетических добавок, содержащих полифенолы, в процессах профилактики и коррекции некоторых типичных осложнений беременности, таких как задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), преэклампсия, ГСД.

В научной литературе отражена точка зрения клиницистов, согласно которой использование полифенолов является многообещающей стратегией для предотвращения или облегчения ЗВУР, поскольку их добавление повышает антиоксидантную способность плазмы и уменьшает проявления окислительного стресса в фетоплацентарной единице, в то время как именно эти проблемы признаны основными для развития ЗВУР [12–13]. Напрашивается вывод, что потребление продуктов, богатых полифенолами, может быть полезно при беременности, в частности при беременности с ЗВУР. Однако несмотря на многообещающие результаты, полученные на моделях животных [15], экспериментальных данных как о реальных преимуществах, так и о потенциальных опасностях приема полифенолов во время беременности в человеческой популяции крайне мало [14].

Так, в эксперименте на мышах с использованием методики ограничения роста плода на фоне снижения кровоснабжения матки и пупочной артерии исследовали влияние гранатового сока на исходы беременности [16]. Предполагалось, что негативное влияние, связанное со снижением маточного, плацентарного и плодового кровотока, будет нивелировано кормлением самок мышей гранатовым соком, богатым антиоксидантами и биоактивными полифенолами. По мнению исследователей, использование гранатового сока должно было улучшить маточный и плацентарный кровотоки и тем самым усилить рост плода. Вопреки гипотезе, которая была положена в основу эксперимента, набор веса у плода мыши не происходил. Наоборот, добавка гранатового сока уменьшала вес, окружность головы и живота помета. Таким образом, полученные в исследовании данные не подтверждают безопасность и клиническую эффективность использования полифенолов в рационе мыши и не могут быть рекомендованы для улучшения исходов беременности и предотвращения ограничения роста плода.

Информация о негативном влиянии полифенолов на репродуктивную функцию животных появилась в научной литературе давно. Первые данные были получены еще в 1940 г., когда было показано, что кормление овец красным клевером подкласса полифенолов, богатым изофлавоноидами (*Trifolium pratense* L),

было связано с высоким уровнем бесплодия, низкой выживаемостью эмбрионов и нарушенным развитием плода. Такие же результаты примерно 40 лет спустя были получены в эксперименте с коровами [17]. При этом большинство животноводческих ферм, учитывая наличие противоречивых данных и недостаточное количество публикаций о возможном влиянии полифенолов на репродуктивную функцию животных, продолжает их использование в рационе сельскохозяйственных животных [18–19].

Есть некоторые свидетельства о том, что полифенолы могут вызывать изменения в сосудистой системе, в частности приводить к сужению артериального протока у плода [20–21]. При этом артериальный проток является важной сосудистой коммуникацией, которая управляет кровотоком плода от правого желудочка к нисходящей аорте, и его сужение/облитерация может вызвать такие осложнения, как сердечная недостаточность, водянка и легочная гипертензия у ребенка, что, в свою очередь, может привести к его внутриутробной и постнатальной смерти [22].

Рекомендации об отказе от употребления полифенолов и богатых полифенолами продуктов беременными женщинами в третьем триместре не имеют достаточного уровня доказательности. При этом рандомизированных клинических исследований, подтверждающих негативное влияние полифенолов на течение беременности и плод, на основе принципов доказательной медицины до сих пор нет. Проведение такого исследования помогло бы снять проблему использования/неиспользования диеты с ограничением полифенолов в рационе матери, способствовать снижению риска сужения протока плода при отсутствии приема нестероидных противовоспалительных средств в анамнезе, однако подобные исследования принципиально невозможны по этическим соображениям.

Тем не менее в современных публикациях имеются рекомендации (класс рекомендации II, уровень доказательности A) о соблюдении осторожности при употреблении женщинами в третьем триместре беременности продуктов с высокой концентрацией полифенолов, чтобы избежать сужения артериального протока с его потенциально вредными последствиями, такими как сердечная недостаточность плода и новорожденного и легочная артериальная гипертензия новорожденного [23].

Гестационный сахарный диабет – это состояние, при котором метаболизм глюкозы нарушается во втором и третьем триместрах беременности [24]. Ранняя диагностика и лечение ГСД важны, потому что нарушение уровня глюкозы в крови может привести к различным осложнениям беременности: гипоксии плода, порокам развития и респираторному дистресс-синдрому плода, диабетической фетопатии и другим патологическим состояниям. Более того, ГСД также может быть связан с развитием сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрастном периоде жизни [25].

В некоторых исследованиях сообщается о развитии окислительного стресса при ГСД. Переокисление глюкозы и липидов, изменение антиоксидантной защиты и окислительное разрушение гликозилированных белков могут привести к увеличению производства свободных радикалов. Более того, окислительный стресс усиливался во время беременности из-за увеличения использования кислорода и дисба-

ланса между производством и удалением свободных радикалов [26]. Предполагается важная роль диетических компонентов, так как антиоксиданты могут подавлять активность свободных радикалов и нейтрализовывать их, а здоровое питание может снизить повышенную толерантность к глюкозе. Примером может служить соблюдение средиземноморской диеты DASH (dietary approaches to stop hypertension), богатой фруктами и овощами, которая используется в борьбе с гипертонией и снижает риск ГСД [27].

В одном из исследований была изучена взаимосвязь между потреблением флавоноидов во время беременности и ГСД у женщин с избыточной массой тела [28]. Установлено, что женщины, имевшие избыточный вес и ГСД, в своем рационе имели уменьшение количества флавоноидов – OR 0,62 (95 % ДИ 0,38; 0,96), и антоцианидина – OR 0,62 (95 % ДИ 0,40; 0,99). Авторы заключают, что потребление продуктов, естественно богатых флавоноидами и антоцианидином, играет положительную роль в борьбе с ожирением среди беременных женщин.

Диетическое вмешательство, начатое на ранних сроках беременности, могло бы значительно снизить частоту ГСД. Согласно систематическому обзору и метаанализу исследований с участием 30 871 беременной женщины такие диеты, как средиземноморская с обилием полифенолов, были связаны с 15–38 %-м снижением относительного риска ГСД [29].

Нужно учитывать, что многие полифенольные соединения (марсупсин, птеросупин и птеростильбен), а также флавоноиды (птерозид, птероизоаврозид, карсупин и марсупол) обладают противовоспалительным, антибактериальным, антиоксидантным действием и в значительной мере способствуют профилактике гипергликемии и ГСД [30].

Считается, что материнское ожирение, окислительный стресс и воспаление вовлечены в механизмы формирования ГСД. У небеременных взрослых потребление биологически активных веществ с пищей имеет обратную связь с инсулинорезистентностью и воспалением. Диетические полифенолы снижали инсулинорезистентность в эксперименте у крыс с ГСД [30], а у людей были связаны со сниженным риском ГСД [32]. В целом имеющиеся данные указывают на многообещающую роль биологически активных веществ в снижении риска ГСД. Остается выяснить, как эти соединения влияют на биомаркеры ожирения, антиоксидантный витаминный и минеральный статус, окислительный стресс и воспаление у женщин, у которых уже есть ГСД.

Определено, что модели питания матери с низким потреблением растительных продуктов могут увеличить риск осложнений, связанных с беременностью (таких как преэклампсия), и способствовать возникновению детских заболеваний. В связи с этим в настоящее время вегетарианский режим питания считается полезным для профилактики нескольких хронических и дегенеративных заболеваний [33] и является подходящим на всех этапах жизненного цикла, включая беременность, лактацию, младенчество, детство и подростковый возраст. Сообщалось, что хорошо сбалансированные вегетарианские диеты могут считаться безопасными и полезными во время беременности. Показано, что у беременных-веганов частота родоразрешения с помощью кесарева сечения была ниже среднего, послеродовая депрессия выявлялась реже, материнская и неонатальная смертность была низкой [34]. Как пра-

вило, веганы весят меньше, чем люди с традиционным рационом, испытывают меньше осложнений, связанных с весом, и имеют сниженный риск преэклампсии. Существует теория, что риск преэклампсии напрямую связан с высоким потреблением жира и сахара и низким потреблением клетчатки. В связи с этим было высказано предположение, что диеты с высоким потреблением продуктов растительного происхождения, как минимум, с тремя порциями овощей в день в сочетании с физической активностью, по-видимому, снижают риск гипертонии (или преэклампсии), вызванной беременностью [34–35]. Другое продольное исследование, проведенное в Конго с участием 238 чернокожих беременных женщин, показало, что у женщин с низким потреблением овощей и фруктов заболеваемость артериальной гипертензией в целом составила 4,6 % (из которых 2,9 % имели преэклампсию, а 1,7 % – переходящую гипертензию). Преэклампсия чаще возникала у женщин, которые редко употребляли ежедневные порции овощей во время беременности (33,3 %), чем у женщин, потребляющих  $\geq 3$  порций овощей в день (3,7 %). При этом у матерей с гипертонией наблюдались более низкие показатели оплодотворения и веса новорожденных при более высоком уровне отеков [35].

В исследовании «случай – контроль», проведенном у 172 беременных с преэклампсией и 339 женщин с нормальным артериальным давлением, имеющих высокое содержание клетчатки и калия в рационе (контроль), было установлено, что более полезными компонентами питания для снижения риска преэклампсии являются фрукты, овощи, злаки, темный хлеб и нежирные молочные продукты [35]. Точно так же было доказано, что использование такой диеты снижало риск гипертонии и преэклампсии.

Результаты влияния вегетарианской диеты на вес при рождении у плода противоречивы. Есть публикации, в которых сообщается, что у матерей, соблюдающих вегетарианскую диету, рождались дети с меньшим весом, тогда как в других исследованиях, наоборот, говорится о более высоком весе новорожденного при рождении. Кроме того, женщины-веганы/вегетарианцы во время беременности могут подвергаться риску дефицита витамина В12, железа и анемии различного генеза [36].

При рассмотрении результатов работ по профилактике преэклампсии с помощью диет не выявлено конкретного описания уровня концентрации полифенолов в этих диетах, не определен и компонентный состав полифенолов, почти не рассматриваются источники полифенолов, кроме упоминания о растительном характере пищи вообще.

Еще одна неосвещенная проблема, которая касается использования полифенолов во время беременности, – недостаточность доказательств, указывающих не только на полезные, но и на вредные эффекты полифенолов и на их влияние на индукцию эпигенетических путей метилирования ДНК [37].

Эпидемиологические исследования G. V. Piccoli и соавт. [37] показали, что воздействие факторов окружающей среды в раннем периоде жизни, особенно в пренатальном, может вызывать стойкие метаболические и физиологические изменения у плода за счет изменений эпигенетических профилей, приводящих к повышенной восприимчивости к различным распространенным неинфекционным заболеваниям. Из-за своей обратимой природы эпигенетические мо-

дификации становятся привлекательной терапевтической мишенью.

Появляется все больше данных о том, что материнское питание связано со стойкими метаболическими изменениями у потомства. Эпигенетическая диета – новый термин по отношению к классу биологически активных пищевых соединений, которые могут регулировать эпигеном. Исследования показывают, что эпигенетическая диета играет решающую роль в эпигенетической регуляции (метилование ДНК, модификация гистонов и регуляция микроРНК (миРНК)). Утверждается, что полифенолы могут противодействовать повреждению эпигенома, вызванному загрязнением и оксидативным стрессом, или ослаблять его [38].

Использование полифенолов во время беременности можно иллюстрировать рассмотрением результатов большой недавней работы F. Tiziana и соавт. [39], посвященной куркумину. Куркумин – основной полифенол, содержащийся в корне куркумы (*Curcuma longa*), веками играл важную роль в медицине. Плейотропное и многоцелевое действие куркумина сделало его очень привлекательным в качестве укрепляющего здоровье соединения. Несмотря на положительные эффекты, наблюдаемые при различных хронических заболеваниях у людей, в настоящее время доступна ограниченная и отрывочная информация о влиянии куркумина на беременность и связанных с ним осложнениях. Предлагалось использовать противовоспалительные, антиоксидантные, антиоксикантные, нейропротекторные, иммуномодулирующие, антиапоптотические, антиангиогенные, антигипертензивные и антидиабетические свойства куркумина для лечения патологий и заболеваний, связанных с беременностью, включая ГСД, преэклампсию, депрессии, преждевременные роды и ЗВУР.

Но рост использования куркумина в качестве средства самолечения, наряду с ошибочным представлением о том, что «натуральный» – эквивалент «безопасному», также вызывает дополнительную озабоченность. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения абсолютной пользы полифенолов (в частности куркумина как одного из наиболее исследованных) при беременности.

Эмбриональное развитие – сложный процесс, который тонко регулируется и очень чувствителен к влиянию окружающей среды. Таким образом, разумно предположить, что противовоспалительные, антиоксидантные, антипролиферативные и антиангиогенные свойства куркумина могут влиять на стадию бластоцисты, имплантацию и постимплантационное развитие эмбрионов [40].

Эмбриотоксичность куркумина в бластоцистах мышей наблюдали как *in vitro*, так и *in vivo*. Этот полифенол индуцировал апоптоз в бластоцистах мыши и снижал скорость имплантации и развития *in vitro*, что привело к снижению способности ооцитов к оплодотворению, увеличению апоптоза бластоцисты и снижению коэффициента имплантации и развития бластоцист. Эти результаты были подтверждены в ооцитах, собранных у самок мышей в течение четырех дней после кормления их добавкой куркумина (40 мкМ) [40]. Другое исследование *in vitro* показало, что степень повреждения бластоцисты мыши на стадии имплантации и на ранней стадии после имплантации при кормлении мышей куркумином (6, 12 или 24 мкМ куркумина в течение 24 ч) зависит от его дозы. В частности, при дозе 6 мкМ и 12 мкМ куркумин ингибировал пролиферацию клеток бласто-

цисты, но увеличивал образование трофобластических гигантских клеток, тогда как воздействие куркумина 24 мкМ было летальным для всех бластоцист и вызвало их серьезное повреждение при имплантации [40].

Дополнительные доказательства этих эффектов были получены из недавнего исследования на рыбах данио-рерио [41]. Воздействие на эмбрионы и личинки рыбок данио-рерио различных концентраций экстракта *Curcuma Longa* в разные часы после оплодотворения показало, что высокие дозы увеличивают смертность эмбрионов и вызывают морфологические деформации у личинок. Несмотря на описанные потенциальные преимущества куркумина для профилактики различных патологических состояний во время гестации, следует тщательно оценивать дозировку и время воздействия на протяжении всей беременности, чтобы избежать серьезного ущерба для развития эмбриона. И, конечно же, это имеет прямое отношение не только к куркумину, но и ко всем полифенолам.

Растущее число исследований показало потенциальные свойства пищевых соединений в эпигенетической фармакологической терапии и химиопрофилактике. Предполагается, что материнские пищевые добавки могут быть потенциальным профилактическим подходом для ослабления или устранения дисрегуляции эпигенома в результате воздействия окружающей среды. Было показано, что эпигенетическая диета, относящаяся к классу биологически активных пищевых соединений, таких как изотиоцианаты в брокколи, генистеин в сое, ресвератрол в винограде, эпигаллокатехин-3-галлат в зеленом чае и аскорбиновая кислота во фруктах, изменяет эпигеном, что приводит к положительным результатам для здоровья как женщины, так и ребенка.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Казалось бы, полифенолы, будучи натуральными продуктами, должны считаться безусловно по-

лезными и безвредными. Однако анализ имеющейся в настоящее время информации свидетельствует о большом пробеле в наших знаниях относительно безопасности этих соединений для репродуктивных процессов. Таким образом, необходимо провести дополнительные исследования профиля безопасности активных полифенольных соединений в экспериментальных условиях, а также важно отслеживать данные об их влиянии в клинической практике. Очевидно, что сведение к минимуму влияния патологических факторов окружающей среды в виде кумулятивного воздействия различных загрязнителей во время беременности с помощью полифенолов является пока нерешенной проблемой, требующей программы исследований в области питания при прегравидарной подготовке и в течение беременности.

Еще одной проблемой является минимальное участие отечественных ученых в исследовании вопросов взаимосвязи полифенолов и результатов прегравидарной подготовки и беременности. До сих пор нет публикаций об источниках полифенолов, не разработаны отечественные варианты эпигенетических диет, не проведены рандомизированные клинические исследования использования полифенолов, но это обстоятельство, очевидно, временное и явно преходящее.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено в рамках темы «Влияние генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии. Патогенетические подходы к превентивной и персонифицированной терапии», поддержанной грантом Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) № 18-415-860006.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Pérez-Jiménez J., Neveu V., Vos F. et al. Identification of the 100 Richest Dietary Sources of Polyphenols: an Application of the Phenol-Explorer Database // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010. No. 64. P. 112–120.
2. Del Rio D., Rodriguez-Mateos A., Spencer J. P., Tognolini M., Borges G., Crozier A. Dietary (Poly)Phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases // *Antioxid Redox Signal*. 2013. No. 18. P. 1818–1892.
3. Al-Gubory K. H., Fowler P. A., Garrel C. The Roles of Cellular Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress and Antioxidants in Pregnancy Outcomes // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010. No. 10. P. 1634–1650.
4. Афанасьева А. А., Смирнова О. В., Ржевская Н. В., Мартюшова Е. А. Оксидативный стресс и преэклампсия // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019. Т. 11, № 4. С. 107.
5. Al-Gubory K. H. Environmental Pollutants and Lifestyle Factors induce Oxidative Stress and Poor Prenatal Development // *Reprod BiomedOnline*. 2014. No. 29. P. 17–31.
6. Kaïs H., Al-Gubory K. H. Plant Polyphenols, Prenatal Development and Health Outcomes // *Biol syst Open Access*. 2014. Vol. 3. No. 1. P. e110.

### REFERENCES

1. Pérez-Jiménez J., Neveu V., Vos F. et al. Identification of the 100 Richest Dietary Sources of Polyphenols: an Application of the Phenol-Explorer Database // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010. No. 64. P. 112–120.
2. Del Rio D., Rodriguez-Mateos A., Spencer J. P., Tognolini M., Borges G., Crozier A. Dietary (Poly)Phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases // *Antioxid Redox Signal*. 2013. No. 18. P. 1818–1892.
3. Al-Gubory K. H., Fowler P. A., Garrel C. The Roles of Cellular Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress and Antioxidants in Pregnancy Outcomes // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2010. No. 10. P. 1634–1650.
4. Afanaseva A. A., Smirnova O. V., Rzhavskaia N. V., Martiushova E. A. Oxidativnyi stress i preeklampsii // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019. Vol. 11, No. 4. P. 107. (In Russian).
5. Al-Gubory K. H. Environmental Pollutants and Lifestyle Factors induce Oxidative Stress and Poor Prenatal Development // *Reprod BiomedOnline*. 2014. No. 29. P. 17–31.
6. Kaïs H., Al-Gubory K. H. Plant Polyphenols, Prenatal Development and Health Outcomes // *Biol syst Open Access*. 2014. Vol. 3. No. 1. P. e110.

7. Ly C., Yockell-Lelievre J., Ferraro Z. M., Arnason J. T., Ferrier J., Gruslin A. The Effects of Dietary Polyphenols on Reproductive Health and Early Development // *Hum Reprod Update*. 2015. Vol. 21. P. 228–248.
8. Chen B., Tuuli M. G., Longtine M. S., Shin J. S., Lawrence R., Inder T. et al. Pomegranate Juice and Punicalagin Attenuate Oxidative Stress and Apoptosis in Human Placenta and in Human Placental Trophoblasts // *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2012. Vol. 302, No. 9. P. e1142–1152.
9. Mozaffari H., Daneshzad E., Surkan P. J., Azadbakht L. Dietary Total Antioxidant Capacity and Cardiovascular Disease Risk Factors: a Systematic Review of Observational Studies // *Journal of the American College of Nutrition*. 2018. Vol. 37, No. 6. P. 533–545.
10. Kim K., Vance T. M., Chun O. K. Greater Total Antioxidant Capacity from Diet and Supplements is Associated with a Less Atherogenic Blood Profile in U.S. Adults // *Nutrients*. 2016. Vol. 8, No. 1. P. 15.
11. Psaltopoulou T., Panagiotakos D. B., Pitsavos C. et al. Dietary Antioxidant Capacity is Inversely Associated with Diabetes Biomarkers: the ATTICA Study // *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. 2011. Vol. 21, No. 8. P. 561–567.
12. Matthews L. G., Smyser C. D., Cherkerzian S. et al. Maternal Pomegranate Juice Intake and Brain Structure and Function in Infants with Intrauterine Growth Restriction: A Randomized Controlled Pilot Study // *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14, No. 8. P. e0219596.
13. Jauniaux E.; Burton G. J. The Role of Oxidative Stress in Placental-Related Diseases of Pregnancy // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016. Vol. 45, No. 8. P. 775–785.
14. Parkinson L.; Cicerale S. The Health Benefiting Mechanisms of Virgin Olive Oil Phenolic Compounds // *Molecules*. 2016. Vol. 21, No. 12. P. 1734.
15. Garcia-Contreras C., Vazquez-Gomez M., Barbero A. et al. Polyphenols and IUGR Pregnancies: Effects of Maternal Hydroxytyrosol Supplementation on Placental Gene Expression and Fetal Antioxidant Status, DNA-Methylation and Phenotype // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, No. 5. P. 1187.
16. Finn-Sell S. L., Cottrell E. C., Greenwood S. L. et al. Pomegranate Juice Supplementation Alters Utero-Placental Vascular Function and Fetal Growth in the eNOS/ Mouse Model of Fetal Growth Restriction // *Front Physiol*. 2018. No. 9. P. 1145.
17. Kallela K., Heinonen K., Saloniemi H. Plant Oestrogens; the Cause of Decreased Fertility in Cows. A Case Report // *Nord Vet Med*. 1984. Vol. 36. P. 124–129.
18. Mustonen E., Taponen S., Andersson M., Sukura A., Katila T., Taponen J. Fertility and Growth of Nulliparous Ewes after Feeding Red Clover Silage with High Phyto-Oestrogen Concentrations // *Animal*. 2014. No. 8. P. 1699–1705.
19. Hashem N. M., El-Azrak K. M., Nour El-Din A. N. M., Sallam S. M., Taha T. A., Salem M. H. Effects of Trifolium Alexandrinum Phytoestrogens on Oestrous Behaviour, Ovarian Activity and Reproductive Performance of Ewes during the Non-Breeding Season // *Anim Reprod Sci*. 2018. Vol. 196. P. 1–8.
20. Zielinsky P., Busato S. Prenatal Effects of Maternal Consumption of Polyphenol-Rich Foods in Late Pregnancy upon Fetal Ductus Arteriosus // *Birth Defects Res. C Embryo Today*. 2013. Vol. 99, No. 4. P. 256–274.
21. Vian I., Zielinsky P., Zilio A. M., Schaun M. I. et al. Increase of Prostaglandin E2 in the Reversal of Fetal Ductal Constriction after Polyphenol Restriction // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018. Vol. 52, No. 5. P. 617–622.

22. Abdel Mohsen A. H., Amin A. S. Risk Factors and Outcomes of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Neonatal Intensive Care Unit of Al-minya University Hospital in Egypt // *Journal of Clinical Neonatology*. 2013. Vol. 2. P. 78–82.
23. Simpson J., Zidere V., Miller O. I. *Fetal Cardiology: A Practical Approach to Diagnosis and Management*. Springer International Publishing, 2018. 308 p.
24. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes // *Diabetes Care*. 2020. No. 43. P. s14–s31.
25. Noctor E., Crowe C., Carmody L. A. et al. ATLANTIC-DIP: Prevalence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups criteria // *Acta Diabetologica*. 2015 Vol. 52, No. 1. P. 153–160.
26. Al-Shebly M. M., Mansour M. A. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Diabetic and Hypertensive Women during Labor // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012. Vol. 2012. 6 p.
27. Daneshzad E., Tehrani H., Bellissimo N, Azadbakht L. Dietary Total Antioxidant Capacity and Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020. 9 p.
28. Andrade de B. M., Crivellenti L. C., Zuccolotto D. C. C., Franco L. J., Sartorelli D. S. The Relationship of Flavonoid Intake during Pregnancy with Excess Body Weight and Gestational Diabetes Mellitus // *Arch Endocrinol Metab*. 2019. Vol. 63, No. 3. P. 241–249.
29. Wang Y.-Y., Liu Y., Li C., Lin J., Liu X., Sheng J.-Z., Huang H.- F. Frequency and Risk Factors for Recurrent Gestational Diabetes Mellitus in Primiparous Women: A Case Control Study // *BMC Endocr Disord*. 2019. Vol. 19. P. 1–7.
30. Rahman M. S., Mujahid M. D., Siddiqui M. A., Rahman M. S., Arif M., Eram S., Khan A., Azeemuddin M. D. Ethnobotanical Uses, Phytochemistry and Pharmacological Activities of *Pterocarpus Marsupium*: A Review // *Pharmacog J*. 2018. Vol. 10, No. 6. P. s1–s8.
31. Sun Y. L., Zhou F. M., Wang H. R. Mechanism of pomegranate Ellagic Polyphenols Reducing Insulin Resistance on Gestational Diabetes Mellitus Rats // *Am J Transl Res*. 2019. Vol. 11, No. 9. P. 5487–5500.
32. Pham N. M., Do V. V., Lee A. H. Polyphenol-rich Foods and Risk of Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019. Vol. 73 No. 5. P. 647–656.
33. Pistollato F., Battino M. Role of Plant Based Diets in the Prevention and Regression of Metabolic Syndrome and Neurodegenerative Diseases // *Trends Food Sci Technol*. 2014. Vol. 40. P. 62–81.
34. Craig W. J., Mangels A. R. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: Vegetarian Diets // *J Am Diet Assoc*. 2009. Vol. 109. P. 1266–82.
35. Pretorius R. A., Palmer D. J. High-Fiber Diet during Pregnancy Characterized by More Fruit and Vegetable Consumption // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, No. 1. P. 35.
36. Melina V., Craig W., Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets // *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2016. Vol. 116, No. 12. P. 1970–1980.
37. Piccoli G. B., Clari R., Vigotti F. et al. Vegan-vegetarian Diets in Pregnancy: Danger or Panacea? A Systematic Narrative Review // *BJOG*. 2015. Vol. 122, No. 5. P. 623–633.
38. Rigacci S., Stefani M. Nutraceutical Properties of Olive Oil Polyphenols. An Itinerary from Cultured Cells through Animal Models to Humans // *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17. P. 843.
22. Abdel Mohsen A. H., Amin A. S. Risk Factors and Outcomes of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Neonatal Intensive Care Unit of Al-minya University Hospital in Egypt // *Journal of Clinical Neonatology*. 2013. Vol. 2. P. 78–82.
23. Simpson J., Zidere V., Miller O. I. *Fetal Cardiology: A Practical Approach to Diagnosis and Management*. Springer International Publishing, 2018. 308 p.
24. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes // *Diabetes Care*. 2020. No. 43. P. s14–s31.
25. Noctor E., Crowe C., Carmody L. A. et al. ATLANTIC-DIP: Prevalence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups criteria // *Acta Diabetologica*. 2015 Vol. 52, No. 1. P. 153–160.
26. Al-Shebly M. M., Mansour M. A. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Diabetic and Hypertensive Women during Labor // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012. Vol. 2012. 6 p.
27. Daneshzad E., Tehrani H., Bellissimo N, Azadbakht L. Dietary Total Antioxidant Capacity and Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020. 9 p.
28. Andrade de B. M., Crivellenti L. C., Zuccolotto D. C. C., Franco L. J., Sartorelli D. S. The Relationship of Flavonoid Intake during Pregnancy with Excess Body Weight and Gestational Diabetes Mellitus // *Arch Endocrinol Metab*. 2019. Vol. 63, No. 3. P. 241–249.
29. Wang Y.-Y., Liu Y., Li C., Lin J., Liu X., Sheng J.-Z., Huang H.- F. Frequency and Risk Factors for Recurrent Gestational Diabetes Mellitus in Primiparous Women: A Case Control Study // *BMC Endocr Disord*. 2019. Vol. 19. P. 1–7.
30. Rahman M. S., Mujahid M. D., Siddiqui M. A., Rahman M. S., Arif M., Eram S., Khan A., Azeemuddin M. D. Ethnobotanical Uses, Phytochemistry and Pharmacological Activities of *Pterocarpus Marsupium*: A Review // *Pharmacog J*. 2018. Vol. 10, No. 6. P. s1–s8.
31. Sun Y. L., Zhou F. M., Wang H. R. Mechanism of pomegranate Ellagic Polyphenols Reducing Insulin Resistance on Gestational Diabetes Mellitus Rats // *Am J Transl Res*. 2019. Vol. 11, No. 9. P. 5487–5500.
32. Pham N. M., Do V. V., Lee A. H. Polyphenol-rich Foods and Risk of Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019. Vol. 73 No. 5. P. 647–656.
33. Pistollato F., Battino M. Role of Plant Based Diets in the Prevention and Regression of Metabolic Syndrome and Neurodegenerative Diseases // *Trends Food Sci Technol*. 2014. Vol. 40. P. 62–81.
34. Craig W. J., Mangels A. R. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: Vegetarian Diets // *J Am Diet Assoc*. 2009. Vol. 109. P. 1266–82.
35. Pretorius R. A., Palmer D. J. High-Fiber Diet during Pregnancy Characterized by More Fruit and Vegetable Consumption // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, No. 1. P. 35.
36. Melina V., Craig W., Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets // *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2016. Vol. 116, No. 12. P. 1970–1980.
37. Piccoli G. B., Clari R., Vigotti F. et al. Vegan-vegetarian Diets in Pregnancy: Danger or Panacea? A Systematic Narrative Review // *BJOG*. 2015. Vol. 122, No. 5. P. 623–633.
38. Rigacci S., Stefani M. Nutraceutical Properties of Olive Oil Polyphenols. An Itinerary from Cultured Cells through Animal Models to Humans // *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17. P. 843.

39. Filardi T., Vari R., Ferretti E., Zicari A., Morano S., Santangelo C. Curcumin: Could This Compound Be Useful in Pregnancy and Pregnancy-Related Complications? // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 10. P. 3179.
40. Li S., Chen M., Li Y., Tollefsbol T. O. Prenatal Epigenetics Diets Play Protective Roles Against Environmental Pollution // *Clinical Epigenetics*. 2019. Vol. 11, No. 1. P. 82
41. Alafiatayo A. A., Lai K.-S., Syahida A., Maziah M., Shaharudin N. Phytochemical Evaluation, Embryotoxicity, and Teratogenic Effects of Curcuma longa Extract on Zebrafish (*Danio rerio*) // *Evid.-Based Complementary Altern Med*. 2019. Vol. 2019. 10 p.
39. Filardi T., Vari R., Ferretti E., Zicari A., Morano S., Santangelo C. Curcumin: Could This Compound Be Useful in Pregnancy and Pregnancy-Related Complications? // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 10. P. 3179.
40. Li S., Chen M., Li Y., Tollefsbol T. O. Prenatal Epigenetics Diets Play Protective Roles Against Environmental Pollution // *Clinical Epigenetics*. 2019. Vol. 11, No. 1. P. 82
41. Alafiatayo A. A., Lai K.-S., Syahida A., Maziah M., Shaharudin N. Phytochemical Evaluation, Embryotoxicity, and Teratogenic Effects of Curcuma longa Extract on Zebrafish (*Danio rerio*) // *Evid.-Based Complementary Altern Med*. 2019. Vol. 2019. 10 p.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

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

E-mail: lvkhome@yandex.ru

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

E-mail: info@surgut-kpc.ru

**Каспарова Анжелика Эдуардовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, проректор по подготовке кадров высшей квалификации и ПДО, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия; профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

**Мордовина Инна Игоревна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: mar-mariot@yandex.ru

**Гуляев Александр Евгеньевич** – доктор медицинских наук, профессор, научный консультант, Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан.

E-mail: akin@mail.ru

**Кавушевская Наталья Сергеевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

**Синюкова Татьяна Александровна** – научный сотрудник Научно-образовательного центра, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: proles@bk.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

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

E-mail: lvkhome@yandex.ru

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

E-mail: info@surgut-kpc.ru

**Angelika E. Kasparova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Vice-Rector for Training Highly Qualified Personnel and Additional Professional Education, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia; Professor of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

**Inna I. Mordovina** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: mar-mariot@yandex.ru

**Aleksandr E. Gulyaev** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Scientific Consultant, National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

E-mail: akin@mail.ru

**Natalya S. Kavushevskaya** – Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Surgut State University, Surgut, Russia.

**Tatyana A. Sinyukova** – Researcher, Research and Educational Center, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: proles@bk.ru

# ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАЦИЙ КОЖИ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Р. Н. Волошин<sup>1</sup>, О. А. Проценко<sup>2</sup>, И. В. Диденко<sup>1</sup>, А. В. Снитко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

**Цель** – оценить эффективность разработанного способа лечения индуцированных вирусом папилломы человека пролифераций кожи с применением цитокиноподобного пептида (аллоферона) и радиоволновой эксцизии образований. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 109 больных, в т. ч. с подошвенными бородавками (46 чел.), остроконечными кондиломами (16 чел.), а также сенильными и себорейными папилломами и кератомами (47 чел.). Пациенты были разделены на две группы. Основная группа представлена 65 больными, у которых сочетали удаление пролифераций с введением аллоферона. Группа сравнения – 44 больных, которым проводили только удаление индуцированных вирусом папилломы человека пролифераций кожи. **Результаты.** В течение 12 месяцев наблюдения при подошвенных бородавках рецидивы отмечены у 3,7 % больных основной группы и у 26,3 % пациентов группы сравнения; при остроконечных кондиломах – ни у одного из 9 пациентов основной группы и лишь у 2 (28,6 %) пациентов группы сравнения. При папилломах и кератомах у 65,5 % пациентов в основной группе после 3-го курса аллокина-альфа наблюдали спонтанный регресс или значительное уменьшение размеров более трети элементов. Подобного эффекта не было ни у одного из 18 больных в группе сравнения.

**Ключевые слова:** пролиферации кожи, вирус папилломы человека, лечение, эксцизия, аллоферон.

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

14.03.03 Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Волошин Руслан Николаевич, e-mail: ruvoloshin@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Псевдоопухолевые пролиферации кожи/слизистой развиваются в результате инфицирования кератиноцитов вирусами папилломы человека (ВПЧ) и представлены бородавками, кондиломами, кера-

томами, папилломами (МКБ-10. Код А 63.0), которые встречаются во всех возрастных периодах, вызывая физический и социальный дискомфорт различной степени выраженности [1–2].

## OPTIMIZATION OF TREATMENT FOR HPV-INDUCED SKIN PROLIFERATION

R. N. Voloshin<sup>1</sup>, O. A. Protsenko<sup>2</sup>, I. V. Didenko<sup>1</sup>, A. V. Snitko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

**The study aims** to evaluate the effectiveness of the developed method for treating skin proliferation induced by human papillomavirus using the cytokine-like peptide (alloferon) and radio wave excision. **Material and methods.** The study included 109 patients. Among them were 46 people with plantar warts, 16 people with genital warts, and 47 people with papillomas and keratosis (senile and seborrheic). The patients were divided into two groups. The main group was represented by 65 patients who had the removal of proliferation with the administration of alloferon. The 44 patients in the comparison group had only the removal of the skin proliferation induced by the human papillomavirus. **Results.** During 12 months of observation relapses of plantar warts were noted in 26.3 % of patients in the comparison group and only in 3.7 % of patients in the main group. Relapses of genital warts were observed in two patients (28.6 %) in the comparison group and none of the nine patients in the main group. Spontaneous regression or a significant decrease in the size of more than a third of the papillomas and keratosis was observed in 65.5 % of patients in the main group after the 3rd course of allokina-alpha. None of the 18 patients in the comparison group had a similar effect.

**Keywords:** human papillomavirus, HPV-induced skin proliferation, treatment, excision, alloferon.

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

14.03.03 Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Ruslan N. Voloshin, e-mail: ruvoloshin@yandex.ru

Исследовано более 120 типов ВПЧ с различным онкогенным потенциалом, тропизмом к определенным тканям и клеткам-мишеням [2–3]. Показано, что доброкачественные пролиферации кожи обусловлены ВПЧ низкого онкогенного риска: кондиломы – ВПЧ 6-го и 11-го типов; бородавки, кератомы – ВПЧ 1-го и 5-го типов [2].

Несмотря на распространенность ВПЧ и риск инфицирования им во всех возрастных периодах жизни, клинические проявления этих пролифераций встречаются далеко не у всех контактных лиц. Известно, что репликация вируса в цитоплазме инфицированного кератиноцита происходит при снижении функциональной активности антиген-представляющих клеток кожи (клеток Лангерганса) и натуральных киллеров (NK) на фоне снижения неспецифической резистентности и ослабления защитно-барьерных свойств кожи из-за разнообразных экзо- и эндогенных триггерных факторов [2, 4]. Морфологически следствием ВПЧ-обусловленной активности кератиноцитов являются акантоз, гиперкератоз с выраженной спонгиозной вакуолизацией рогового слоя эпидермиса по типу «губки», папилломатоз. Клиническим субстратом гистологических изменений являются эпидермальные папулы без воспалительных изменений [2].

Диагностика ВПЧ-обусловленных новообразований кожи (бородавок, себорейных и себорейных кератом, папиллом) не представляет особых сложностей. Проблемы лечебной тактики во многом обусловлены патогенетическими факторами их развития, риском рецидивов (при бородавках, кондиломах), множественностью очагов, нередко с диссеминацией и вспышкоподобным распространением (при кератомах и папилломах).

Основными методами лечения ВПЧ-обусловленных новообразований кожи являются варианты деструкции очагов: химическими прижигающими средствами, физическими методами (криодеструкция, диатермокоагуляция, радиоволновое удаление) [3, 5]. Однако лечение диссеминированных и/или рецидивирующих форм, особенно на фоне хронических заболеваний, влияющих на полноценность клеточного иммунитета, представляет сложность для практикующего врача.

**Цель** – оценить эффективность разработанного этапного метода лечения пациентов с ВПЧ-обусловленными пролиферациями кожи с применением цитокиноподобного пептида (аллоферона) и радиоволновой эксцизии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 109 пациентов в возрасте от 13 до 68 лет (57 мужчин и 52 женщины), в том числе: 46 (42,2 %) пациентов – с подошвенными бородавками, 16 (14,7 %) – с остроконечными кондиломами, 47 (43,1 %) – с многочисленными себорейными и/или себорейными кератомами и папилломами.

Критерии включения в исследование: возраст от 13 до 70 лет; наличие ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи (подошвенные бородавки, остроконечные кондиломы, себорейные и/или себорейные кератомы, папилломы), подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 12 и старше 70 лет; наличие острых инфекционных заболеваний, онкопатологии, соматических заболеваний в ста-

дии обострения; неготовность пациента выполнять рекомендации врача.

Диагностический алгоритм включал следующие этапы: сбор анамнеза и анализ предшествующей терапии; осмотр всего кожного покрова и доступных слизистых; регистрация сопутствующих заболеваний и стадии их активности; обследование с определением развернутого общего анализа крови, билирубина, трансаминаз, глюкозы; исключение урогенитальных инфекций (при остроконечных кондиломах); УЗИ органов малого таза, брюшной полости, щитовидной железы. При выявлении фоновой соматической патологии пациентов направляли на консультацию к соответствующим специалистам и в последующем назначали лечение вне стадии обострения.

После обследования назначали лечение по разработанному методу, включающему 2 этапа: первый – подготовительный, включающий введение препарата группы аллоферонов – аллокина-альфа; второй – эксцизия ВПЧ-обусловленных пролифераций кожи радиоволновым методом с гистологическим исследованием удаленного материала и последующими повторными курсами аллокина-альфа.

Обоснованием выбора в качестве иммуномодулирующей терапии цитокиноподобного пептида – аллоферона (аллокина-альфа) – было его селективное стимулирующее воздействие на активность именно местных тканевых факторов иммунитета и доказанные эффекты стимуляции активности натуральных киллеров в очагах поражения [5–6]. Аллокин-альфа назначали в виде подкожных или внутриочаговых введений по 1 мг, растворенных в 1 мл 0,9 %-го раствора хлорида натрия, через день, 3 инъекции, 2–3 курса с интервалом в 2 недели.

Удаление ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи проводили с помощью полифункционального радиохирургического аппарата Surgitron при частоте 3,0–3,5 МГц с использованием игольчатого или петельного электрода. Атравматичность разреза мягких тканей и коагуляции обеспечивается высокочастотными радиоволнами, высокая энергия которых «выпаривает» клетки, не вызывая отека, экссудации, кровотечения и послеоперационного воспаления. В исходе такого минимально травматического воздействия не формируются рубцы, и эстетический результат максимально выражен. Удаление проводили под местной анестезией раствором ультракаина. После процедуры место воздействия обрабатывали 5 %-м водным раствором калия перманганата. Удаление пролифераций проводили после 1-го курса аллокина-альфа. Для проведения диагностических и лечебных процедур от всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Методом случайной выборки пациенты были распределены по двум терапевтическим группам: 1-я группа (основная) – 65 чел., лечение получали по разработанной методике; 2-я группа (сравнения) – 44 чел., которым проводили только удаление ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи. Обе группы были репрезентативны по основным сравниваемым параметрам.

Оценивали эффективность предложенного метода по анализу ближайших и отдаленных результатов лечения (наличие и количество рецидивов).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов

параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0 (разработчик – Stat Soft. Inc). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению по критерию Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерию Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Для сравнения независимых совокупностей в случае отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна – Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применяли W-критерий Вилкоксона. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих отличное от нормального распределение, использовали

критерий Краскела – Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось попарное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна [7–8].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При клинико-эпидемиологическом анализе наблюдений выявлено преобладание пациентов с подошвенными бородавками – 46 (42,2 %) человек, а также с распространенными себорейными и себорейными кератомами и папилломами – 47 (43,1 %) человек. В обеих группах при сравнении видовое распределение пролифераций было подобным (табл.). Давность заболевания у большинства пациентов была более 3 месяцев – у 84 (77,1 %), при этом всех 109 пациентов до обращения в клинику лечили различными способами (физическими, химическими и др.), либо они занимались самолечением.

Таблица

**Распределение пациентов с вирус-индуцированными пролиферациями кожи в группах**

Нозология	1-я группа, основная n = 65	2-я группа, сравнения n = 44	Всего, абс./%
Подошвенные бородавki	27	19	46/42,2
Остроконечные кондиломы	9	7	16/14,7
Кератомы и папилломы	29	18	47/43,1
Всего, абс./%	65/59,6	44/40,4	109/100

Так, 96 (88,1 %) пациентам ранее удаляли ВПЧ-индуцированные пролиферации кожи, в т. ч. подошвенные бородавki, методом диатермокоагуляции – 18 (39,1 %), криодеструкцией – 15 (32,6 %), различными химическими средствами – 5 (10,9 %) пациентами. Однако во всех этих случаях наблюдали рецидивы, а у 16 (34,8 %) пациентов – появление новых высыпаний. Остроконечные кондиломы ранее безуспешно удаляли 8 (50 %) пациентам, при этом у 4 (25 %) из них отмечены новые элементы. Ранние папилломы и кератомы удаляли 17 (36,2 %) пациентам, при этом у 11 (23,4 %) из них после процедур отмечено вспышкоподобное появление множества мелких папиллом, что некоторые пациенты расценивали как «разнесение инфекции» врачебными процедурами.

При обследовании у 86 (78,9 %) пациентов выявлена разнообразная коморбидная соматическая патология, требующая врачебной коррекции. Так, паразитарная инвазия (лямблиоз, аскаридоз, токсокароз) выявлена у 12 (11 %) пациентов, несколько чаще она встречалась у пациентов с подошвенными бородавками. Аутоиммунный тиреоидит с нарушением функции щитовидной железы установлен у 16 (14,7 %) больных, преимущественно у лиц с кератомами и папилломами. Гинекологическая эндокринная патология с различной степенью активности (фибромиома матки, кистозная трансформация яичников, фиброзно-кистозная мастопатия и др.) в наших наблюдениях обнаружена у всех женщин с папилло-

мами, себорейными и/или себорейными кератомами. У 2 (12,5 %) из 16 пациентов с остроконечными кондиломами был выявлен хронический хламидийно-трихомонадный уретрит; у 6 (37,5 %) – уреоплазменно-кандидозный цервицит, уретрит; у 2 (12,5 %) женщин остроконечные кондиломы развились на фоне длительной кортикостероидной терапии бронхолегочной патологии.

Удаление пролифераций кожи проводили только после консультаций соответствующих специалистов на фоне или после лечения выявленной патологии.

При оценке ближайших результатов лечения отмечена хорошая его переносимость в обеих группах сравнения.

Различия в сравниваемых группах были отмечены при анализе отдаленных результатов лечения по количеству рецидивов и последующему течению дерматозов. Так, в течение 12 месяцев наблюдения при подошвенных бородавках рецидивы отмечены у 5 (26,3 %) пациентов группы сравнения и лишь у 1 (3,7 %) больного основной группы, лечение которого включало введение аллокина-альфа; при остроконечных кондиломах – у 2 (28,6 %) больных группы сравнения и ни у одного из 9 пациентов основной группы. Особый интерес представлял анализ результатов лечения пациентов с папилломами и кератомами: в основной группе у 19 (65,5 %) больных после 3-го курса аллокина-альфа наблюдался спонтанный регресс или значительное уменьшение размеров более трети эле-

ментов. Подобного эффекта не было ни у одного из 18 больных в группе сравнения.

Вероятно, подобный результат связан с особенностями не только системного, но и локального действия аллоферона – нового противовирусного препарата природного происхождения, синтетического аналога пептида, полученного из личинок мух *C. vicina* (Diptera, Calliphoridae). В ранее проведенных экспериментальных работах было показано, что аллоферон способствует распознаванию вирус-инфицированных клеток в пораженной ткани естественными киллерами (NK-лимфоцитами) и тем самым активизирует защитные иммунологические реакции в месте размножения инфекционного агента (локальное действие) без увеличения пролиферации иммунокомпетентных клеток [6]. Известно, что при развитии вирусной инфекции NK-клетки мигрируют в пораженную ткань из костного мозга под влиянием интерферонов 1-го типа, распознают и лизируют клетки, пораженные вирусами, на которых отсутствуют или изменены маркеры, характерные для здоровых клеток [2, 6]. Показано, что повышение функциональной активности NK-клеток наблюдалось на протяжении 7 дней после введения препарата, а уровень интерферона также сохранялся высоким (в 2–2,5 раза выше обычного) на протяжении 7 дней. Это послужило основанием для использования препарата в комплексной терапии вирусных, бактериальных и смешанных инфекций (вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, ВИЧ, гриппа, хламидиоза, токсоплазмоза, уреоплазмоза и др.) [6].

Аллокин-альфа, в отличие от известных индукторов интерферона, выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим альфа-интерферон лейкоцитам эффективно реагировать на основной сигнал – вирусный антиген. Эта особенность позволяет локализовать действие препарата только в очаге поражения [4, 6].

Таким образом, применение цитокиноподобного пептида аллоферона – аллокина-альфа – существенно повысило эффективность лечения вирус-индуцированных пролифераций кожи даже у лиц с отягощенным соматическим состоянием.

### ВЫВОДЫ

1. Пациенты с многочисленными и/или рецидивирующими вирус-индуцированными пролиферациями кожи (бородавки, кондиломы, кератомы, папилломы) должны быть обследованы для выявления и лечения коморбидной соматической патологии, которая может влиять на эффективность лечения.

2. Применение цитокиноподобного пептида – аллокина-альфа – в сочетании с атравматичным удалением вирус-индуцированных пролифераций кожи предупреждает развитие рецидивов даже при отягощенном соматическом анамнезе.

3. Этапное и комбинированное лечение вирус-индуцированных пролифераций кожи отличается хорошей переносимостью, эффективностью и может применяться в условиях амбулаторной дерматовенерологической практики.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дерматовенерология Фицпатрика в клинической практике / под ред. К. Вольф и др. М. : БИНОМ, 2015. Т. 2. С. 1088–1100.
2. Мавров І. І. Статеві хвороби. Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. 716 с.
3. Katsambas A. D., Lotti T. M. European Handbook of Dermatological Treatments ; Third Edition. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2015. P. 357–384, 1053–1062.
4. Шевченко О. П. Терапія гострокінцевих кондилом, спричинених вірусом папіломи людини, із застосуванням методу радіохвильової хірургії // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2012. № 4. С. 116–119.
5. Дерматовенерология-2015: болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем : федерал. клинич. рекомендации ; 5-е изд., перераб. и доп. М. : Деловой экспресс, 2016. С. 103–111.
6. Ракитянская И. А., Рябова Т. С., Калашникова А. А. Применение аллокина-альфа в лечении хронической герпесвирусной инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. Т. 9, № 4. С. 84–94.
7. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине : аннотир. рук. для авторов, редакторов и рецензентов. М. : Практическая медицина, 2011. 480 с.
8. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. Математико-статистическая обработка данных медицинского исследования. СПб., 2011. 318 с.

### REFERENCES

1. Dermatovenerologiya Fitspatrika v klinicheskoi praktike / Eds. K. Volf et al. Moscow : BINOM, 2015. Vol. 2. P. 1088–1100. (In Russian).
2. Mavrov I. I. Statevi khvorobi. Ternopil : Ukrmedkniga, 2005. 716 p. (In Ukrainian).
3. Katsambas A. D., Lotti T. M. European Handbook of Dermatological Treatments ; Third Edition. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2015. P. 357–384, 1053–1062.
4. Shevchenko O. P. Terapiya gostrokincivih kondilom, sprichinenih virusom papilomi lyudini, iz zastosuvannyam metodu radiohvilovoi hirurgii // Ukrainiskij zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2012. No. 4. P. 116–119. (In Ukrainian).
5. Dermatovenerologiya-2015: bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem : federal. klinich. rekomendatsii ; 5th ed. revised. Moscow : Delovoi ekspres, 2016. P. 103–111. (In Russian).
6. Rakitianskaia I. A., Riabova T. S., Kalashnikova A. A. Primenenie allokina-alfa v lechenii khronicheskoi herpesvirusnoi infektsii // Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktualnye voprosy. 2019. Vol. 9. No. 4. P. 84–94 (In Russian).
7. Lang T. A., Sesik M. Kak opisyyat statistiku v meditsine : annotir. ruk. dlia avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moscow : Prakticheskaja meditsina, 2011. 480 p. (In Russian).
8. Yunkerov V. I., Grigorev S. G., Rezvantssev M. V. Matematiko-statisticheskaja obrabotka dannykh meditsinskogo issledovaniya. Saint Petersburg, 2011. 318 p. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Волошин Руслан Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: ruvoloshin@yandex.ru

**Проценко Олег Анатольевич** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой дерматовенерологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк.

E-mail: protsenko2005@yandex.ua

**Диденко Иван Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: ivd2003@list.ru

**Снитко Алексей Валерьевич** – врач-ординатор кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: 4496374@gmail.com

**ABOUT THE AUTHORS**

**Ruslan N. Voloshin** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Dermatovenerology Department, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: ruvoloshin@yandex.ru

**Oleg A. Protsenko** – Doctor of Sciences (Medicine), Head, Dermatovenerology Department, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk.

E-mail: protsenko2005@yandex.ua

**Ivan V. Didenko** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Dermatovenerology Department, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: ivd2003@list.ru

**Aleksey V. Snitko** – Medical Resident, Dermatovenerology Department, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: 4496374@gmail.com

# ГЕМОСТАЗКОНТРОЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ И ВОДНЫЙ БАЛАНС ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

С. А. Лукина<sup>1</sup>, Р. В. Трушников<sup>2</sup>, М. Р. Тимофеева<sup>1</sup>, Г. С. Иванова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ижевская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Ижевск, Россия

<sup>2</sup> Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия

**Цель** – изучить коагуляционный и фибринолитический потенциал венозной и артериальной крови, особенности кровенаполнения и водного баланса легких, а также активность процессов перекисного окисления липидов в легочной ткани в динамике острой ишемии головного мозга. **Материал и методы.** Опыты выполнены на нелинейных крысах-самцах, в том числе контрольных и ложнооперированных. Острую ишемию головного мозга моделировали посредством билатеральной окклюзии общих сонных артерий с оценкой степени неврологического дефицита по шкале McGraw у выживших животных. Комплексные исследования включали определение активированного частичного тромбопластинового времени в сочетании с тестом протромбинового времени, времени XIIIa-зависимого фибринолиза артериальной и венозной крови стандартными методами, интенсивности перекисного окисления липидов по содержанию активных продуктов тиобарбитуровой кислоты и активности каталазы в легочной ткани, количества циркулирующих эндотелиальных клеток; оценку кровенаполнения легких и водного баланса гравиметрическим методом. **Результаты.** Установлено повышение коагуляционного потенциала крови в системном кровотоке и малом круге кровообращения на фоне угнетения системы фибринолиза через сутки после экспериментальной ишемии мозга. На 21-е сутки ишемии мозга выявлены дисрегуляция механизмов гемостаза в легочном кровотоке в виде гиперкоагуляции крови и гиперфибринолиза, а также увеличение уровня малонового диальдегида, повышение кровенаполнения и содержания экстраваascularной жидкости в легких. Показана сопряженность интенсификации процессов перекисного окисления липидов с дисбалансом про- и антикоагулянтной активности крови и гипергидратацией легочной ткани. Полученные результаты свидетельствуют о прогрессивном течении расстройств негазообменных функций легких в динамике острой экспериментальной ишемии мозга.

**Ключевые слова:** коагуляционный гемостаз, фибринолиз, перекисное окисление липидов, водный баланс, легкие, ишемия мозга.

**Шифр специальности:** 14.03.03 Патологическая физиология.

**Автор для переписки:** Лукина Светлана Александровна, e-mail: saluk@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярная патология занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности социально активного и трудоспособного населения развитых стран мира [1–4]. Наибольший процент летальности пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения регистрируется в острой фазе (первые сутки) и острый (до 21-го дня) периоды ишемии мозга и составляет, по данным разных авторов, от 17 до 34,6 % [2]. Причинами смертности в ранние сроки инсульта часто являются нарушения в системе внешнего дыхания с развитием синдрома острого повреждения легких, застойной пневмонии [5–7].

Известно, что к факторам риска возникновения ишемии мозга относится высокая прокоагулянтная активность крови, которая еще больше возрастает при цереброваскулярной патологии, в том числе под действием метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8–10].

При критических состояниях приоритетное значение в адаптации организма к новым условиям функционирования имеют легкие, обеспечивающие поддержание оптимального газового состава крови и выполняющие метаболические функции. В частно-

сти, легкие, обладая значительной площадью поверхности эндотелия сосудов, осуществляют синтез физиологически активных веществ, про- и антикоагулянтов, контролируя коагуляционный и фибринолитический потенциал крови в малом круге кровообращения, что обеспечивает оптимальную перфузию в легочной ткани [11]. В связи с этим представляется важным изучение адаптивных возможностей контроля легкими системы гемокоагуляции и фибринолиза, состояния легочного кровенаполнения и водного баланса в разные сроки острого нарушения мозгового кровообращения, а также определение сопряженности изменений негазообменных функций легких с активностью свободнорадикальных процессов в легочной ткани.

**Цель** – изучить коагуляционный и фибринолитический потенциал венозной и артериальной крови, особенности кровенаполнения и водного баланса легких, а также активность процессов перекисного окисления липидов в легочной ткани в динамике острой ишемии головного мозга.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование на половозрелых нелинейных крысах-самцах (n = 148) мас-

сой 200–220 г проведено в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Крысам, наркотизированным этаминалом натрия (в/брюшинно, 50 мг/кг), моделировали неполную глобальную ишемию головного мозга путем билатеральной окклюзии общих сонных артерий [12]. С этой целью выделяли общую сонную артерию, отделяли ее от элементов сосудисто-нервного пучка и мышечного каркаса, подводили под нее лигатуру и необратимо перевязывали. Операционную рану обрабатывали антисептиком и послойно ушивали. Группа контроля была представлена ложнооперированными крысами (n = 20), у которых оперативное вмешательство ограничилось выделением сосудов без их последующей перевязки. У выживших животных оценивали признаки неврологического дефицита по шкале McGraw в модификации И. В. Ганнушкиной [13]. Через одни сутки и двадцать один день от начала эксперимента у животных изучали коагуляционный потенциал венозной крови, притекающей к легким, и оттекающей от них оксигенированной крови. Для этого забирали кровь в вакутейнеры путем пункции силиконизированной иглой правых и левых отделов сердца с последующим ее центрифугированием в режиме 3 000 об/мин в течение 15 мин. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – АЧТВ-тест – и протромбиновое время (ПВ) – Диагем-П – определяли в соответствии с типовыми методиками

последовательной серией тестов (диагностикумы НПО «Ренам», Москва), выполненных на турбидиметрическом гемокоагулометре CGL 2110 «Solar» (Беларусь). Время полного лизиса эуглобулиновой фракции, полученной из плазмы при осаждении ее в кислой среде, оценивали с помощью теста «XIIa-зависимый фибринолиз». По каждому показателю рассчитывали артериовенозный коэффициент, который выражали в условных единицах (усл. ед.). Для индикации эндотелиальной дисфункции определяли количество циркулирующих эндотелиальных клеток в артериальной и венозной крови [9, 14]. Состояние органного кровенаполнения оценивали по уровню гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани гемиглобинцианидным методом (Диагем-Т, НПО «Ренам», Москва). Гравиметрическим методом, учитывая массу сердца, влажных и высушенных легких, определяли содержание как общей, так и экстраваскулярной жидкости легких [15]. Об интенсивности свободнорадикальных процессов в гомогенате ткани легких судили по концентрации вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), который определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой («Агат-Мед», Москва), и по ферментативной активности каталазы [16]. После выведения крыс из эксперимента проводилось патогистологическое исследование парафиновых срезов мозга животных.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и SPSS-19 for

## ACTIVITY CONTROLLING HEMOSTASIS AND LUNG WATER BALANCE IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA

S. A. Lukina<sup>1</sup>, R. V. Trushnikova<sup>2</sup>, M. R. Timofeeva<sup>1</sup>, G. S. Ivanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup> The First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

**The study aims** to investigate the system of hemostasis and fibrinolysis in venous and arterial blood, the features of blood filling and lung water balance, as well as the activity of lipid peroxidation (LPO) processes in the lung tissue during the acute cerebral ischemia. **Material and methods.** The experiments were performed on non-pedigree male rats, including control and sham operated ones. Acute cerebral ischemia was modeled by the bilateral occlusion of the common carotid arteries. Survived animals were assessed according to the degree of neurological deficit using the McGraw scale. Complex studies included determination of activated partial thromboplastin time, prothrombin time, time of XIIa-dependent fibrinolysis of arterial and venous blood, LPO intensity by the content of thiobarbituric acid active products and catalase activity in the lung tissue, the number of circulating endothelial cells; assessment of the lung blood filling and water balance by the gravimetric method. **Results.** In 24 hours after cerebral ischemia we found that the coagulation potential of blood increased in the systemic circulation and the pulmonary circulation affected by inhibition of the fibrinolysis system. On the 21st day of cerebral ischemia, dysregulation of hemostasis mechanisms in the pulmonary bloodstream was revealed in the form of hypercoagulation of blood and hyperfibrinolysis. At the same time the increase of malondialdehyde, blood circulation, and the content of the extravascular fluid in the lungs were noted. The correlation between the intensification of LPO processes with an imbalance of pro- and anticoagulants and hyperhydration of the lung tissue has been shown. The obtained results indicate a progressive course of disorders of the non-gas exchange functions of the lungs in the dynamics of acute experimental cerebral ischemia.

**Keywords:** coagulation, fibrinolysis, lipid peroxidation, water balance, lungs, cerebral ischemia.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Svetlana A. Lukina, e-mail: saluk@mail.ru

Windows, различия сравниваемых показателей оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля (Median, Q1–Q3). Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  [17].

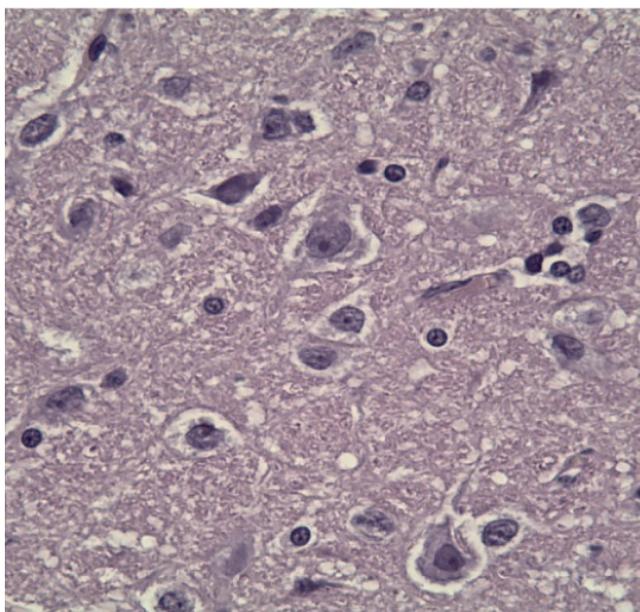
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через сутки после билатеральной окклюзии общих сонных артерий у выживших животных (леталь-

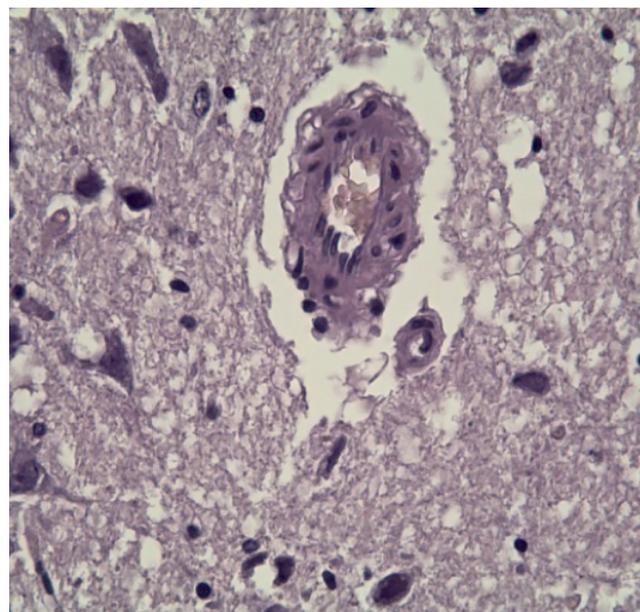
ность – 37 %) отмечались выраженные признаки неврологического дефицита ( $14,5 \pm 3,5$  баллов) в виде гипотонуса конечностей – 64 %, птоза – 80 %, судорог – 10 %, манежных движений – 30 %.

При гистологическом анализе фронтальных срезов мозга выявили морфологические изменения, которые характеризовались полнокровием капилляров, выраженным периваскулярным отеком, дистрофическими изменениями нейронов (рис.).

При анализе гемостазиологических параметров было установлено, что через сутки от начала ише-



Контроль



Опыт

Рис. Гистологический срез (контроль). Головной мозг в первые сутки после билатеральной окклюзии общих сонных артерий (опыт). Окраска: гематоксилин-эозин;  $20 \times 100$ . Микрофото

мии головного мозга повысился коагуляционный потенциал крови в системном кровотоке с уменьшением протромбинового времени ( $z = -3,316$ ;  $p = 0,001$ ). Тромбопластиновое время достоверно не изменилось ( $z = -1,634$ ;  $p = 0,102$ ) (табл.). После прохождения крови по сосудам малого круга кровообращения коагуляционный потенциал возрос в большей степени с уменьшением как протромбинового ( $z = -3,512$ ;  $p = 0,001$ ), так и тромбопластинового времени ( $z = -3,23$ ;  $p = 0,001$ ). Выявлены корреляционные взаимосвязи показателей АЧТВарт и ПВарт ( $r_s = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ), характеризующие сопряженность повышения активности внешнего и внутреннего механизмов гемостаза. Подтверждением нарастания коагуляционного потенциала в легочном кровотоке явилась инверсия артериовенозного коэффициента как по АЧТВарт/вен ( $z = -3,307$ ;  $p = 0,001$ ), так и по ПВарт/вен ( $z = -3,416$ ;  $p = 0,001$ ). Выраженные изменения гемокоагуляции в системе малого круга кровообращения наблюдались на фоне угнетения активности фибринолитической системы. Время XIIa-зависимого фибринолиза артериальной крови значительно удлинялось ( $z = -3,416$ ;  $p = 0,001$ ), венозной – оставалось в пределах контрольных величин ( $z = -0,391$ ;  $p = 0,69$ ), артериовенозная разница по данному показателю возрастала ( $z = -3,418$ ;  $p = 0,001$ ). Установлены отрицательные

корреляции между АЧТВарт и временем XIIa-зависимого фибринолиза артериальной крови ( $r_s = -0,73$ ;  $p < 0,01$ ), которые подтверждают наличие дисбаланса про- и антикоагулянтной активности в легочном кровотоке. Количество циркулирующих эндотелиоцитов в артериальной крови возросло до  $7,00 (5,00 - 10,00) \times 10^5$  кл/л при  $5,00 (4,00 - 5,00) \times 10^5$  кл/л в контроле ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о развитии эндотелиальной дисфункции [9, 18]. Как известно, одним из факторов формирования эндотелиальной дисфункции является высокая активность процессов ПОЛ [8–9]. При ишемии мозга изменения в системе гемокоагуляции сопровождались повышением концентрации МДА в легочной ткани ( $z = -2,961$ ;  $p = 0,003$ ), одновременно возрастала активность каталазы ( $z = -2,611$ ;  $p = 0,009$ ). Наряду со свободными радикалами дисфункцию эндотелия могут индуцировать гемодинамический фактор и развитие напряжения сдвига [9, 18]. О неблагоприятной органной гемодинамике в условиях эксперимента косвенно свидетельствовало увеличение легочного кровенаполнения ( $z = -2,61$ ;  $p = 0,009$ ) с наличием обратной корреляционной взаимосвязи между данным показателем и ПВ артериальной крови ( $r_s = -0,76$ ;  $p < 0,01$ ). Содержание общей и экстраваскулярной жидкости в легочной ткани оставалось в пределах контрольных величин.

**Показатели коагуляционного гемостаза, водного баланса, про- и антиоксидантной активности легких в разные сроки ишемии мозга**

Показатели	Контроль (n = 20) Median (Q1–Q3)	Ишемия мозга	
		1-е сутки (n = 12) Median (Q1–Q3)	21-е сутки (n = 19) Median (Q1–Q3)
АЧТВ артериальной крови, с	28,35 (25,30–32,25)	19,00** (16,20–19,60)	21,70* (16,81–27,62)
АЧТВ венозной крови, с	18,00 (17,90–20,01)	22,50 (20,50–27,20)	27,05* (22,33–29,41)
АЧТВ арт/вен., усл. ед.	1,49 (1,29–1,65)	0,85** (0,71–0,94)	0,78** (0,60–0,99)
ПВ артериальной крови, с	30,80 (24,60–32,30)	7,90** (6,90–8,05)	10,45** (7,25–11,15)
ПВ венозной крови, с	19,10 (17,00–21,50)	8,20** (7,13–9,61)	18,85 (11,30–23,70)
ПВ арт/вен., усл. ед.	1,47 (1,24–1,74)	0,96** (0,85–1,11)	0,54** (0,44–0,69)
XIIa-зависим. фибринолиз артериальной крови, мин	9,56 (8,92–9,79)	15,27** (14,20–16,40)	7,70*^^ (7,24–8,21)
XIIa-зависим. фибринолиз венозной крови, мин	13,80 (13,20–14,30)	14,33 (13,30–14,50)	7,85*^^ (6,29–9,40)
XIIa-зависим. фибринолиз арт/вен., усл. ед.	0,69 (0,66–0,70)	1,04** (0,94–1,13)	1,01* (0,87–1,14)
Каталаза, мМ/мин/сухого остатка	12,66 (10,74–20,69)	16,15** (14,75–18,74)	12,99 (10,13–15,96)
МДА, мкмоль/сухого остатка	0,20 (0,12–0,28)	0,60** (0,47–0,81)	1,85**^^ (1,69–2,19)
Общая жидкость, %	108,18 (96,88–121,10)	115,50 (113,00–128,50)	129,74** (119,14–144,00)
Кровенаполнение легких, %	7,40 (6,46–8,02)	9,30** (7,96–11,40)	11,56** (9,08–17,41)
Экстравазкулярная жидкость, %	102,22 (95,36–115,00)	105,60 (103,05–121,50)	118,20* (104,10–130,57)

Примечание: n – количество крыс; \*p < 0,05; \*\*p < 0,01 – статистическая значимость различий по сравнению с контролем; ^ p < 0,05; ^^ p < 0,01 – статистическая значимость различий по сравнению с ишемией (1-е сутки).

Через 21 день неполной глобальной ишемии мозга (летальность – 63 %) у выживших животных сохранялись признаки выраженного неврологического дефицита, суммарно он составил  $16,0 \pm 2,5$  баллов.

При оценке гемостазиологических показателей было установлено, что в системном кровотоке у экспериментальных животных коагуляционный потенциал крови восстановился: ПВвен соответствовало контрольным величинам ( $z = -0,408$ ;  $p = 0,683$ ), АЧТВвен было удлинено ( $z = -2,441$ ;  $p = 0,015$ ). Однако в малом круге кровообращения сохранялись явления гиперкоагуляции с уменьшением как ПВарт ( $z = -3,534$ ;  $p = 0,0001$ ), так и АЧТВарт ( $z = -2,274$ ;  $p = 0,023$ ). Артериовенозный коэффициент был инвертирован по каждому показателю (табл.). Одновременно в системном и легочном кровотоке значительно повысилась фибринолитическая активность крови, о чем свидетельствует уменьшение времени лизиса сгустка в венозном ( $z = -2,432$ ;  $p = 0,015$ ) и артериальном ( $z = -2,251$ ;

$p = 0,024$ ) секторе, увеличение индекса фибринолиза ( $z = -2,435$ ;  $p = 0,015$ ). Вместе с тем содержание малонового диальдегида в гомогенате легочной ткани прогрессивно нарастало ( $z = -2,646$ ;  $p = 0,008$ ), активность каталазы осталась в пределах контрольных значений ( $z = -0,567$ ;  $p = 0,571$ ). Выявлены корреляционные взаимоотношения средней силы между показателем активности ПОЛ и гемостазиологическими параметрами – МДА и ПВарт ( $rs = -0,75$ ;  $p < 0,01$ ), МДА и ПВарт/вен ( $rs = 0,778$ ;  $p < 0,01$ ), отражающими роль оксидативного стресса в развитии и сохранении эндотелиальной дисфункции к 21-му дню эксперимента. Количество десквамированных эндотелиоцитов в артериальной крови составило  $8,50 (5,50 - 12,00) \times 10^5$  кл/л при  $5,00 (4,00 - 5,00) \times 10^5$  кл/л в контроле ( $p < 0,01$ ). Известно, что продукты липопероксидации не только индуцируют развитие дисфункции эндотелия, но и повышают сосудистую проницаемость [8–9]. Возможно, высокая активность ПОЛ при ишемии мозга явилась

фактором патогенеза нарушения водного баланса легких с увеличением общей ( $z = -3,17$ ;  $p = 0,002$ ) и экстравазкулярной ( $z = -2,11$ ;  $p = 0,04$ ) жидкости легких и их кровенаполнения ( $z = -2,61$ ;  $p = 0,009$ ).

Согласно современным представлениям в условиях ишемического инсульта дизрегуляция системы гемостаза характеризуется повышением прокоагулянтной и депрессией антикоагулянтной и фибринолитической активности крови, что обусловлено стресс-индуцированной реакцией организма на церебральную гипоксию, а также поступлением из зоны ишемии в циркуляцию тканевого тромбoplastина и продуктов липопероксидации [8]. Результаты нашего исследования также свидетельствовали о повышении коагуляционного потенциала крови в системном кровотоке в первые сутки ишемии мозга преимущественно за счет активации внешнего механизма гемостаза на фоне угнетения фибринолиза. Через 21 день, напротив, определяли удлинение АЧТВвен в сочетании с повышением фибринолитической активности крови, что согласуется с результатами Е. В. Силиной и др. [10], наблюдавших тенденцию к гипокоагуляции в системном кровотоке начиная с 14-го дня ишемии мозга. Анализ гемостазиологических параметров в малом круге кровообращения позволил выявить более выраженное повышение коагуляционного потенциала крови с уменьшением АЧТВарт, ПВарт, артериовенозной разницы по каждому показателю как в первые сутки ишемии мозга, так и на 21-й день от начала эксперимента. Причем развитие гиперкоагуляции в первые сутки было обусловлено преимущественно угнетением активности фибринолитической системы, что подтверждают сильные корреляционные взаимосвязи параметров АЧТВарт и удлиненного времени лизиса сгустка ( $p < 0,01$ ). На 21-е сутки в динамике развития ишемии мозга дизрегуляция механизмов гемостаза в легочном кровотоке становится более выраженной и проявляется в гиперкоагуляции крови с уменьшением АЧТВарт, ПВарт на фоне гиперфибринолиза.

Одним из факторов нарушения тромборезистентности сосудистой стенки с развитием гемостатической формы эндотелиальной дисфункции в малом круге кровообращения при ишемии мозга может быть высокая активность свободнорадикальных процессов в легочной ткани и накопление в ней продуктов липопероксидации, в большей степени на 21-е сутки эксперимента. Это подтверждают выявленные корреляционные связи параметров гемостаза и показателей ПОЛ, а также нарастающий дисбаланс про- и антиоксидантов в динамике ишемического повреждения

мозга. Еще одним следствием активации свободнорадикального окисления может быть деградация эндотелиального гликокаликса с последующим повышением сосудистой проницаемости. У экспериментальных животных на 21-е сутки ишемии мозга на фоне увеличения (в 9 раз) содержания вторичных продуктов липопероксидации (МДА) в легочной ткани отмечены признаки ее гипергидратации с увеличением кровенаполнения и накоплением жидкости в экстравазкулярном секторе. Нарушению водного баланса могли способствовать и изменения в системе гемостаза. Известно, что тромбин стимулирует агрегацию тромбоцитов с последующим высвобождением из них vasoактивных субстанций, оказывающих влияние на состояние тонуса сосудов и диффузию жидкости в интерстиций [9]. Не исключено существование и нейрогенного механизма развития отека легких, обусловленного высокой симпатической активностью с развитием левожелудочковой недостаточности и посткапиллярной легочной гипертензии [19].

Учитывая связь высокого коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения при ишемии мозга с преимущественной активацией внешнего каскада гемокоагуляции, а также наличие корреляционных связей между ПВарт и экстравазкулярной жидкостью ( $r_s = -0,76$ ;  $p < 0,01$ ), можно предположить, что этот фактор имеет значение в патогенезе развития отека легких.

Нарастающее кровенаполнение легких в динамике ишемического поражения легких и наличие корреляций между кровенаполнением и экстравазкулярной жидкостью ( $r_s = -0,76$ ;  $p < 0,05$ ) как в ранние, так и в отдаленные сроки ишемии мозга ( $r_s = -0,89$ ;  $p < 0,01$ ) подтверждают значимость гемодинамического фактора в механизме развития органной гипергидратации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения негазообменных функций легких, прогрессивно нарастающие в динамике развития ишемии мозга и проявившиеся дизрегуляцией гемостаза в системе малого круга кровообращения на фоне высокой активности свободнорадикальных процессов, а также нарушением водного баланса легких с увеличением кровенаполнения и объема жидкости в интерстиции, могут обусловить нарушение перфузии и диффузионной способности легких с развитием паренхиматозной формы дыхательной недостаточности, ограничением резервов адаптации организма к новым условиям функционирования.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Головина Н. П., Лавров Ю. В., Куташов В. А., Сазонов И. Э. Церебральный инсульт: современный взгляд на проблему // Приклад. информ. аспекты медицины. 2015. Т. 18, № 5. С. 56–62.
2. Шутеева Т. В. Клинико-эпидемиологические особенности инсульта у лиц молодого возраста // Психология здоровья и болезни: клинико-психологический подход: материалы VII Всерос. конф. с междунар. участием. Курск, 23–25 ноября 2017 г. Курск : Курск. гос. мед. ун-т, 2017. Ч. I. С. 374–379.

## REFERENCES

1. Golovina N. P., Lavrov Yu. V., Kutashov V. A., Sazonov I. E. Tserebralnyi insult: sovremennyi vzgliad na problemu // Priklad. inform. aspekty meditsiny. 2015. Vol. 18, No. 5. P. 56–62. (In Russian).
2. Shuteeva T. V. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti insulta u lits molodogo vozrasta // Psikhologiya zdorovia i bolezni: kliniko-psikhologicheskii podkhod : materials of the VII All-Russian scientific conference. Kursk, 23–25 November 2017. Kursk : Kursk. gos. med. un-t, 2017. Pt. I. P. 374–379. (In Russian).

3. Литвинова М. А. Инсульт: современные тенденции развития и профилактическая работа врача // Здоровье и образование в XXI веке : электрон. науч.-образоват. вестн. 2017. Т. 19, № 5. С. 20–23.
4. Thrift A. G., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V. J., Rothwell P. M., Feigin V. L., Norrving B., Donnan G. A., Cadilhac D. A. Global Stroke Statistics // *Int J Stroke*. 2017. Vol. 1, No. 12. P. 13–32. DOI 10.1177/1747493016676285.
5. Ценин М. В., Тахавиева Ф. В., Гайфутдинов Р. Т. Нарушения функции внешнего дыхания у больных с мозговыми инсультами и методы их коррекции // *Вестник восстановительной медицины*. 2011. Т. 46, № 6. С. 13–15.
6. Salim A., Martin M., Brown C., Inaba K., Browder T., Rhee P., Teixeira P. G., Demetriades D. The Presence of the Adult Respiratory Distress Syndrome does not Worsen Mortality or Discharge Disability in Blunt Trauma Patients with Severe Traumatic Brain Injury // *Injury*. 2008. Vol. 39, No. 1. P. 30–35.
7. Лукина С. А., Тимофеева М. Р., Волкова Е. В., Трушников Р. В. Метаболические функции легких при десятидневной неполной глобальной ишемии мозга в эксперименте // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014. Т. 13, № 3. С. 68–73.
8. Боголепова А. Н. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020. Т. 120, № 8. С. 133–139.
9. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб. : СПбГМУ, 2003. 184 с.
10. Силина Е. В., Румянцева С. А., Кабаева Е. Н., Ступин В. А. Проблемы свертывающей системы крови и тромбоэмболические осложнения в остром периоде инсульта // *Альманах клинич. медицины*. 2016. Т. 44, № 3. С. 270–279.
11. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких. Л. : Медицина, 1987. 168 с.
12. Щербак Н. С., Галагудза М. М. Экспериментальные модели ишемического инсульта // *Бюл. федер. центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова*. 2011. № 3. С. 39–46.
13. Морковин Е. И., Куркин Д. В., Тюренков И. Н. Оценка психоневрологического дефицита у грызунов: основные методы // *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2018. Т. 68, № 1. С. 3–15.
14. Endemann D. H., Schiffrin E. L. Endothelial Dysfunction // *J Am Soc Nephrol*. 2004. 15. P. 1983–1992.
15. Тель Л. З., Лысенков С. П. Центральные нервные механизмы отека легких. Алма-Ата : Казахстан, 1989. 238 с.
16. Корольюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // *Лаборатор. дело*. 1988. № 1. С. 16–18.
17. Тимофеева М. Р., Лукина С. А. Гемостатическая функция и свободно-радикальные процессы в легких при повышении церебрального уровня гамма-аминомасляной кислоты и глутамата // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2015. Т. 63, № 3. С. 66–70.
18. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017. Т. 16, № 1 (61). С. 4–15.
19. Шаталов В. И., Щеголев А. В., Грицай А. Н., Афончиков В. С. Нейрогенный отек легких // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018. Т. 15, № 1. С. 55–62.
3. Litvinova M. A. Insult: sovremennyye tendentsii razvitiia i profilakticheskaya rabota vracha // *Zdorove i obrazovanie v XXI veke : elektron. nauch.-obrazovat. vestn.* 2017. Vol. 19, No. 5. P. 20–23. (In Russian).
4. Thrift A. G., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V. J., Rothwell P. M., Feigin V. L., Norrving B., Donnan G. A., Cadilhac D. A. Global Stroke Statistics // *Int J Stroke*. 2017. Vol. 1, No. 12. P. 13–32. DOI 10.1177/1747493016676285.
5. Tsenin M. V., Takhavieva F. V., Gaifutdinov R. T. Narusheniia funktsii vneshnego dykhaniiia u bolnykh s mozgovymi insultami i metody ikh korreksii // *Vestnik vosstanovitelnoi meditsiny*. 2011. Vol. 46, No. 6. P. 13–15. (In Russian).
6. Salim A., Martin M., Brown C., Inaba K., Browder T., Rhee P., Teixeira P. G., Demetriades D. The Presence of the Adult Respiratory Distress Syndrome does not Worsen Mortality or Discharge Disability in Blunt Trauma Patients with Severe Traumatic Brain Injury // *Injury*. 2008. Vol. 39, No. 1. P. 30–35.
7. Lukina S. A., Timofeeva M. R., Volkova E. V., Trushnikova R. V. Metabolicheskie funktsii legkikh pri desiatiidnevnoi nepolnoi globalnoi ishemii mozga v eksperimente // *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkuliatsiia*. 2014. Vol. 13, No. 3. P. 68–73. (In Russian).
8. Bogolepova A. N. Rol oksidantnogo stressa v razvitii sosudistykh kognitivnykh rasstroistv // *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2020. Vol. 120, No. 8. P. 133–139. (In Russian).
9. Disfunktsiya endoteliia. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaiia korrektsiia / Ed. N. N. Petrishchev. Saint Petersburg : SPbGMU, 2003. 184 p. (In Russian).
10. Silina E. V., Rumiantseva S. A., Kabaeva E. N., Stupin V. A. Problemy svertyvaiushchei sistemy krovi i tromboembolicheskie oslozhneniia v ostrom periode insulta // *Almanakh klinich. meditsiny*. 2016. Vol. 44, No. 3. P. 270–279. (In Russian).
11. Syromiatnikova N. V., Goncharova V. A., Kotenko T. V. Metabolicheskaya aktivnost legkikh. Leningrad : Meditsina, 1987. 168 p. (In Russian).
12. Shcherbak N. S., Galagudza M. M. Eksperimentalnye modeli ishemicheskogo insulta // *Biul. feder. tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V. A. Almazova*. 2011. No. 3. P. 39–46. (In Russian).
13. Morkovin E. I., Kurkin D. V., Tiurenkov I. N. Otsenka psikhonevrologicheskogo defitsita u gryzunov: osnovnye metody // *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti im. I. P. Pavlova*. 2018. Vol. 68, No. 1. P. 3–15. (In Russian).
14. Endemann D. H., Schiffrin E. L. Endothelial Dysfunction // *J Am Soc Nephrol*. 2004. 15. P. 1983–1992.
15. Tel L. Z., Lysenkov S. P. Tsentralnye nervnye mekhanizmy oteka legkikh. Alma-Ata : Kazakhstan, 1989. 238 p. (In Russian).
16. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Maiorova I. G., Tokarev V. E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy // *Laborator. delo*. 1988. No. 1. P. 16–18. (In Russian).
17. Timofeeva M. R., Lukina S. A. Gemostaticheskaiia funktsiia i svobodno-radikalnye protsessy v legkikh pri povyshenii tserebralnogo urovnia gamma-aminomaslianoi kisloty i glutamata // *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2015. Vol. 63, No. 3. P. 66–70. (In Russian).
18. Vasina L. V., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Endotelialnaia disfunktsiia i ee osnovnye markery // *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkuliatsiia*. 2017. Vol. 16, No. 1 (61). P. 4–15. (In Russian).
19. Shatalov V. I., Shchegolev A. V., Gritsai A. N., Afonchikov V. S. Neurogennyi otek legkikh // *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018. Vol. 15, No. 1. P. 55–62. (In Russian).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Лукина Светлана Александровна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии и иммунологии, Ижевская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Ижевск, Россия.

E-mail: saluk@mail.ru

**Трушников Роза Валерьевна** – врач-рентгенолог, Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия.

E-mail: bobrovaroza@yandex.ru

**Тимофеева Марина Рудольфовна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии и иммунологии, Ижевская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Ижевск, Россия.

E-mail: martim18@yandex.ru

**Иванова Галина Семеновна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Ижевская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Ижевск, Россия.

E-mail: gs1960@inbox.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Svetlana A. Lukina** – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Professor of the Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia.

E-mail: saluk@mail.ru

**Roza V. Trushnikova** – Radiologist, the First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia.

E-mail: bobrovaroza@yandex.ru

**Marina R. Timofeeva** – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Pathological Physiology and Immunology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia.

E-mail: martim18@yandex.ru

**Galina S. Ivanova** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia.

E-mail: gs1960@inbox.ru

# ВЛИЯНИЕ ХЛОРИДА ЛИТИЯ НА ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИЕЙ

О. А. Гребенчиков, М. Д. Прокофьев, В. Т. Долгих

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

**Цель** – изучить защитное действие раствора хлорида лития на эндотелиоциты в культуре клеток в условиях инкубации с сывороткой крови пациентов с синдромом системной воспалительной реакции, развившейся на фоне тяжелой сочетанной травмы. **Материал и методы.** В работе использовали сыворотку 5 больных с синдромом системной воспалительной реакции, возникшим на фоне тяжелой сочетанной травмы, а в контроле – сыворотку крови 5 здоровых доноров. Эндотелиальные клетки линии EA.hy926 инкубировали с сывороткой крови здоровых доноров и больных с синдромом системной воспалительной реакции. К образцам клеток добавляли хлорид лития в концентрации 0,01; 0,1; 1 и 10 ммоль/л. После инкубации клетки снимали раствором трипсина-версена, фиксировали 70 %-м этанолом и окрашивали йодистым пропидием. Клетки, содержавшие фрагментированную геномную ДНК, анализировали с помощью проточной цитофлуориметрии. **Результаты.** Установлено, что токсичная сыворотка угнетала фосфорилирование киназы гликогенсинтазы 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) в эндотелиоцитах, вызывала расщепление Vascular endothelial (VE)-кадгерина и уменьшение количества клаудина и актина, что обуславливало разрушение межклеточных контактов эндотелиального монослоя и нарастание апоптоза эндотелиоцитов. Инкубация монослоя эндотелиальных клеток линии EA.hy926 с хлоридом лития в концентрации 1 и 10 ммоль/л существенно предотвращала разборку клаудина, актина и (VE)-кадгерина, в два раза уменьшала интенсивность апоптоза эндотелиоцитов, стимулировала фосфорилирование GSK-3 $\beta$ .

**Ключевые слова:** синдром системной воспалительной реакции, эндотелий, апоптоз, хлорид лития.

**Шифр специальности:** 14.03.03 Патологическая физиология.

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

## EFFECT OF LITHIUM CHLORIDE ON ENDOTHELIAL CELLS IN PATIENTS WITH SEVERE CONCOMITANT INJURY COMPLICATED BY SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

O. A. Grebenchikov, M. D. Prokofyev, V. T. Dolgikh

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 research the protective effect of lithium chloride solution on endothelial cells in cell culture under conditions of incubation with the blood serum of patients suffering from systemic inflammatory response syndrome (SIRS) secondary to severe concomitant injury. **Material and methods.** We used serum of five patients with SIRS, which occurred in presence of severe concomitant injury, and blood serum of five healthy donors. Endothelial cells of the EA.hy926 line were incubated with the blood serum of healthy and sick patients. Lithium chloride was added to the cell samples at a concentration of 0.01, 0.1, 1, and 10 mmol/l. After incubation, the cells were removed with a Trypsin-Versene Solution, fixed with 70% ethanol, and stained with propidium iodide. Cells containing fragmented genomic DNA were analyzed using flow cytometry. **Results.** It was found that toxic serum inhibited phosphorylation of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) in endothelial cells, caused cleavage of Vascular endothelial (VE)-cadherin and a decrease in the amount of claudin and actin, which caused the destruction of intercellular contacts of the endothelial monolayer and an increase in endothelial cell apoptosis. Incubation of a monolayer of endothelial cells of the EA.hy926 line with lithium chloride at concentrations of 1 and 10 mmol/l significantly prevented the disassembly of claudin, actin, and (VE)-cadherin, halved the intensity of endothelial cell apoptosis, and stimulated the phosphorylation of GSK-3 $\beta$ .

**Keywords:** systemic inflammatory response syndrome (SIRS), endothelium, apoptosis, lithium chloride.

**Code:** 14.03.03 Pathophysiology.

**Corresponding Author:** Vladimir T. Dolgikh, e-mail: prof\_dolgih@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Эндотелий – однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей; активный и самый большой эндокринный орган в теле [1]. Эндотелий выполняет барьерную функцию, поддерживает онкотическое и осмотическое давление крови, участвует в трофике стенки сосуда, свертывании крови, ангиогенезе, иммунном ответе. Являясь сложноорганизованной системой, сосудистый эндотелий осуществляет также широкий спектр регуляторных функций, направленных на поддержание сосудистого гомеостаза. Ответная реакция эндотелия на действие возмущающих факторов проявляется усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток стенки сосуда, и, в первую очередь, оксида азота (NO) [2], при этом эндотелиоциты не подвергаются апоптозу. Действие различных патогенных факторов вызывает морфофункциональные и метаболические нарушения в эндотелии. Среди факторов, вызывающих повреждение эндотелия, имеет значение высокое содержание окислительно-модифицированных липопротеинов (oxLDL), гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 и 8, фактора некроза опухоли-альфа (ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО $\alpha$ ) [3]. Развивающаяся эндотелиальная дисфункция способствует нарушению баланса между факторами гуморального характера с защитным действием (NO, ПГН) и патогенными факторами, повреждающими сосудистую стенку (ЭТ-1, тромбоксан A2, супероксид анион); увеличивает число апоптотически измененных эндотелиоцитов [4–5].

Высокое содержание oxLDL в крови оказывает токсический эффект на эндотелиоциты, поскольку oxLDL способны индуцировать некроз и апоптоз эндотелия, при этом oxLDL активируют иммунокомпетентные клетки, что сопровождается аутосенсibilизацией и накоплением аутоантител в крови [6]. Антитела при взаимодействии с oxLDL образуют иммунные комплексы, оказывающие повреждающее действие на эндотелий. Наличие окисленных липопротеинов низкой плотности – важнейший патогенетический фактор формирования эндотелиальной дисфункции при многих заболеваниях.

Развитие эндотелиальной дисфункции ряд исследователей рассматривают как следствие недостаточной продукции или биодоступности оксида азота (NO) в артериальной стенке; другие авторы связывают дисфункцию эндотелия с повышенной продукцией вазодилатирующих, ангиопротекторных и ангиопротекторных факторов на фоне вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных процессов [7]. Эндотелиальная дисфункция способствует нарушению баланса между гуморальными факторами, обладающими защитным действием (NO, простагландины), и патогенными факторами, повреждающими сосудистую стенку (эндотелин-1, тромбоксан A2, супероксиданион) [8]. Дисфункция эндотелиоцитов при действии на организм экстремальных факторов способствует возникновению и прогрессированию критических состояний, утяжеляет течение системной воспалительной реакции, а нарушение их барьерной функции ухудшает прогноз основного заболевания [9].

Среди первых препаратов для коррекции эндотелиальной дисфункции использовались различные антиоксиданты: витамины С и Е, N-ацетилцистеин, гинестеин и др. [10]. В терапевтической практике используют различные органические нитраты: нитроглицерин, изосорбида нитрат, пентаэритриттетранитрат и др. [11]. Кроме того, простаглицлин и его синтетические аналоги (илопрост, белапрост, вентавис и др.) успешно используются для уменьшения проницаемости эндотелия в комплексном лечении ишемии-реперфузии [12]. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента позволяет повысить экспрессию NO-синтазы при ишемии-реперфузии, уменьшить апоптоз эндотелиальных клеток, концентрацию фактора некроза опухоли альфа и других провоспалительных цитокинов [7]. Также показано положительное влияние кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов на функцию эндотелия путем снижения симпатoadrenalовой активности, а также антиоксидантного действия.

Поиск новых препаратов для коррекции эндотелиальной дисфункции при критических состояниях остается актуальной задачей фундаментальной медицины. В этой связи заслуживает особого внимания использование хлорида лития, положительный эффект которого отмечен, в частности, при моделировании инфаркта миокарда в эксперименте [13].

**Цель** – изучить защитное действие раствора хлорида лития на эндотелиоциты в культуре клеток в условиях инкубации с сывороткой крови пациентов с синдромом системной воспалительной реакции, развившейся на фоне тяжелой сочетанной травмы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследована полученная на 2–3 сутки поступления в стационар кровь пяти пациентов с синдромом системной воспалительной реакции (СВР), развившимся на фоне тяжелой сочетанной травмы. Клиническими критериями СВР были наличие двух и более следующих признаков: повышение температуры тела более 38 °C или ее снижение ниже 36 °C; частота сердечных сокращений более 90 в минуту; частота дыхания более 20 в минуту; рСО $_2$  более 32 мм рт. ст.; лейкоцитоз выше  $12 \times 10^9$ /л или лейкопения ниже  $4 \times 10^9$ /л [10]. Средний возраст пациентов составлял 38,4 (29,8–42,4) года, средний балл тяжести общего состояния по шкале ISS – 34 (30–36) балла. В качестве контроля использовали кровь 5 практически здоровых доноров в возрасте 35,6 (28,7–45,0) года.

Эндотелиальные клетки линии EA.hy926 до эксперимента выращивали с использованием среды Dulbecco's Modified Eagle Medium (Gibco, USA), включающей 10 %-ю эмбриональную телячью сыворотку Fetal Bovine Serum, FBS (HyClone, USA). В группе контроля клетки инкубировали в течение 3 часов при 37 °C с 5 %-й сывороткой того же качественного содержания. В группе сравнения эндотелиоциты инкубировали с сывороткой здорового человека.

В основной группе эндотелиальные клетки инкубировали с сывороткой крови больных с синдромом СВР без добавления и с добавлением хлорида лития в концентрациях: 0,01; 0,1; 1 и 10 ммоль/л. Лития хлорид добавляли за 1 час до смены сывороток. По окончании инкубации эндотелиоциты промывали исходной средой Dulbecco's Modified Eagle Medium при температуре 37 °C, фиксировали с помощью 2 %-го рас-

творя параформа и пермеабилizировали 1 %-м раствором тритона X-100. Окраску клеток осуществляли с помощью последовательного добавления первичных антител к VE-кадгерину (BD Biosciences, USA), вторичных антител с флуоресцентным красителем Oregon Green (Life Technologies, USA), с фаллоидином красным (Invitrogen, USA Hoechst 33342 (Life Technologies, USA). Анализ полученных изображений осуществляли, используя программы ImageJ 1.44р и MetaVue 4,6.

Для проведения вестерн-блоттинга эндотелиальные клетки линии EA.hy926 лизировали горячим буфером (62,5 мМ Трис-НСl, рН 6,8; 2 %-й SDS; 10 %-й глицерин; 50 мМ ДТТ (дитиотрентол); 0,01 % бромфенолового синего) на протяжении 4 минут при 94 °С. Белки разделяли в 12 %-м полиакриламидном геле и переносили на мембраны из поливинилдефторида. Были использованы антитела к VE-кадгерину и клаудину (BD Biosciences, USA), а также вторичные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена. Визуализацию выполняли набором SuperSignal West Pico (Thermo Scientific, USA). Денситометрический анализ выполняли, используя программу Image Lab (BioRad, USA).

Для оценки выраженности апоптоза после инкубации все эндотелиальные клетки смывали раствором трипсина-версена, затем фиксировали 70 %-м этано-

лом, после чего окрашивали йодистым пропидием. Клетки с фрагментированной ДНК исследовали на проточном цитофлуориметре [14].

Анализ результатов осуществляли с использованием методов непараметрической статистики с определением U-критерия Манна – Уитни и представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля (Median, Q1–Q3). Анализ проведен на базе программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Статистически значимым считали уровень  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При инкубации клеток линии EA.hy926 с 5 %-м раствором сыворотки крови пациентов с синдромом СВР, возникавшим на фоне тяжелой сочетанной травмы, отмечено значительное увеличение апоптотически измененных клеток (табл.). Выраженность повреждения эндотелия при прединкубации с раствором лития хлорида зависела от его концентрации. Прединкубация клеток линии EA.hy926 с хлоридом лития в концентрации 0,1 ммоль/л не оказывала статистически значимого влияния на уменьшение апоптоза. Вместе с тем в случаях прединкубации с раствором хлорида лития в концентрации 10 ммоль/л отмечено двукратное снижение интенсивности апоптоза.

Таблица

**Влияние токсической сыворотки больных с синдромом СВР и хлорида лития на эндотелиальные клетки линии EA.hy926 (M ± σ)**

Серии опытов	МП	VE-кадгерин	Клаудин	Апоптоз
<b>Контроль</b>	<b>4,0 ± 0,6</b>	<b>100 ± 1,0</b>	<b>100 ± 1,0</b>	<b>5,2 ± 1,2</b>
Здоровые	4,3 ± 0,5	98 ± 2,9	99 ± 3,1	5,0 ± 1,4
СВР	17,0 ± 2,7*	51 ± 12,2*	55 ± 11,0*	13,4 ± 2,3*
СВР + лития хлорид 0,01 ммоль/л	12,1 ± 1,5*	63 ± 11,2*	65 ± 12,1*	10,5 ± 2,0*
СВР + лития хлорид 0,1 ммоль/л	10,3 ± 1,3*^	78 ± 9,0*^	79 ± 10,0	8,4 ± 1,5^
СВР + лития хлорид 1 ммоль/л	6,8 ± 1,0*^	88 ± 9,0^	86 ± 7,9^	7,1 ± 0,7^
СВР + лития хлорид 10 ммоль/л	6,2 ± 1,1^	93 ± 6,9^	95 ± 9,7^	6,3 ± 0,9^

Примечание: СВР – сыворотка больных с синдромом СВР; МП – относительная площадь межклеточных промежутков в % от общей площади в эндотелиальных клетках; VE-кадгерин – содержание кадгерина в % в межклеточных контактах эндотелиальных клеток; клаудин – содержание клаудина в % в межклеточных контактах эндотелиальных клеток; апоптоз – значения апоптоза указаны в % от общего количества эндотелиальных клеток; \* –  $< 0,05$  по сравнению с серией «Здоровые»; ^ –  $< 0,05$  по сравнению с серией «СВР».

Интересными оказались результаты оценки влияния различных концентраций лития хлорида на относительное количество белка адгезивных межклеточных контактов VE-кадгерина в монослое эндотелиальных клеток EA.hy926, обработанных 5 %-м раствором сыворотки крови пациентов с СВР на фоне тяжелой сочетанной травмы. Как следует из таблицы, на основании результатов иммунофлуоресцентной микроскопии предварительная инкубация монослоя эндотелиоцитов с хлоридом лития в концентрациях 0,01 и 0,1 ммоль/л не оказывала статистически значимого влияния на разборку клаудина, актина и VE-кадгерина. Однако более высокие концентрации хлорида лития (1 и 10 ммоль/л) на 80 % снижали разрушение контактов эндотелиального монослоя под влиянием сыворотки крови, полученной от паци-

ентов с синдромом СВР на фоне тяжелой сочетанной травмы.

Вследствие повышенного разрушения белков адгезивных межклеточных контактов эндотелиоцитов под влиянием токсической сыворотки пациентов с синдромом СВР отмечено увеличение образования межклеточных промежутков монослоя эндотелиальных клеток EA.hy926. Этому могло способствовать и высокое количество эндотелиоцитов, подвергшихся апоптотическим изменениям. В свою очередь, инкубация эндотелиальных клеток с хлоридом лития в концентрации 1 ммоль/л защищает от расщепления адгезивные белки токсической сывороткой крови пациентов с синдромом СВР и предупреждает образование межклеточных промежутков в монослое эндотелиоцитов.

Добавляемая в инкубационную среду с монослоем эндотелиоцитов токсичная сыворотка пациентов с синдромом СВР достоверно снижала содержание в них фосфорилированной формы GSK-3 $\beta$  до 12–15 % от общего количества этого фермента. Защита эндотелиальных клеток от токсической сыворотки крови пациентов с СВР с помощью одночасовой прединкубации с раствором хлорида лития в концентрации 1 ммоль/л и 10 ммоль/л не только предотвращала инактивацию GSK-3 $\beta$ , но и существенно повышала концентрацию фосфо-GSK-3 $\beta$ .

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследований *in vitro* в монослое эндотелиальных клеток EA.hy926 отчетливо показали, что хлорид лития способен предотвратить апоптоз и разрушение клаудина, актина и VE-кадгерина в межклеточных контактах эндотелиальных клеток, вызываемое токсическим действием сыворотки больных с синдромом СВР на фоне тяжелой сочетанной травмы. Защитные механизмы воздействия хлорида лития на эндотелиоциты различны. Наиболее важным из них является ингибирование фермента GSK-3 $\beta$  [15]. Фосфорилирование этого фермента

под влиянием хлорида лития увеличивает на 38–43 % время жизни белков плотных межклеточных контактов, обеспечивающих целостность эндотелиального барьера. GSK-3 $\beta$ , как известно, непосредственно регулирует активность фактора NF- $\kappa$ B, который является мастер-регулятором транскрипции генов, контролирующей синтез иммунных и воспалительных белков [16]. Ингибирование GSK-3 $\beta$  хлоридом лития уменьшает продукцию ФНО $\alpha$  и ИЛ-6, подавляет активность циклооксигеназы-2 и индуцибельной синтазы оксида азота [17].

Полученные результаты позволяют предположить, что фосфорилирование GSK-3 $\beta$  может быть одним из важнейших патогенетических факторов, регулирующих сосудистую проницаемость, а дозозависимый эффект хлорида лития, препятствующий апоптозу и развитию эндотелиальной дисфункции, вероятно, связан с активацией антиоксидантной системы эндотелиоцитов. Результаты, полученные *in vitro*, конечно, оставляют вопрос о реализации защитного эффекта хлорида лития на эндотелий *in vivo*, который требует дальнейших углубленных клинических исследований.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н. Н. Петрищева СПб. : ИИЦ ВМА, 2007. 296 с.
2. Дремина Н. Н., Шурыгин М. Г., Шурыгина И. А. Эндотелины в норме и патологии // Междунар. журн. приклад. и функционал. исслед. 2018. № 10-2. С. 210–214.
3. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Т. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 1. С. 4–15.
4. Giles L. V., Tebbutt S. J., Carlsten C., Koehle M. S. The Effect of Low and High-Intensity Cycling in Diesel Exhaust on Flow-Mediated Dilation, Circulating Nox, Endothelin-1 and Blood Pressure // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, No. 2. P. e0192419.
5. Winn R. K., Harlan J. M. The role of Endothelial Cell Apoptosis in Inflammatory and Immune Diseases // J Thrombosis and Haemostasis. 2005. Vol. 3, No. 8. P. 1815–1824. DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01378.x.
6. Лопатин З. В., Василенко В. С., Карповская Е. Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта // Педиатр. 2018. Т. 9, № 6. С. 57–62. DOI 10.17816/PED9657-62.
7. Dubei M. J., Grosh R., Chatterjee S., Biswas H., Dubei S. COVID-19 and Addiction // Diabetes Metab Syndr. 2020. Vol. 14, No. 5. P. 817–823.
8. Gipson I. K. Age-related Changes and Diseases of the Ocular Surface and Cornea // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013. Vol. 54, No. 14. P. 48–53. DOI 10.1167/iovs.13-12840.
9. Opal S., van der Poll T. Endothelial Barrier Dysfunction in Septic Shock // J Intern Med. 2014. Vol. 277, No. 3. P. 277–293. DOI 10.1111/joim.12331.
10. Аветисов С. Э., Мамиконян В. Р., Труфанов С. В., Осипян Г. А. Селективный принцип современных подходов в кератопластике // Вестник офтальмологии. 2013. Т. 129, № 5. С. 97–103.

### REFERENCES

1. Disfunktsiia endoteliia. Patogeneticheskoe znachenie i metody korreksii / Ed. N. N. Petrishchev, Saint Petersburg. : IITs VMA, 2007. 296 p. (In Russian).
2. Dremina N. N., Shurygin M.G., Shurygina I. A. Endothelin in norm and pathology // Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnikh i fundamentalnikh issledovaniy. 2018. No. 10-2. P. 210–214. (In Russian).
3. Vasina L. V., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Markers of endothelial dysfunction // Regionarnoe krovoobrashchenie i micrjtsirculatsiya. 2017. Vol. 16, No. 1. P. 4–15. (In Russian).
4. Giles L. V., Tebbutt S. J., Carlsten C., Koehle M. S. The Effect of Low and High-Intensity Cycling in Diesel Exhaust on Flow-Mediated Dilation, Circulating Nox, Endothelin-1 and Blood Pressure // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, No. 2. P. e0192419.
5. Winn R. K., Harlan J. M. The role of Endothelial Cell Apoptosis in Inflammatory and Immune Diseases // J Thrombosis and Haemostasis. 2005. Vol. 3, No. 8. P. 1815–1824. DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01378.x.
6. Lopatin Z. V. Vasilenko V. S. Karpovskaia E. B. Rol povrezhdaiushchikh endoteliy faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapriazheniia u sportsmenov igrovyykh vidov sporta Pediatr. 2018. Vol. 9, No. 6. P. 57–62. DOI 10.17816/PED9657-62. (In Russian).
7. Dubei M. J., Grosh R., Chatterjee S., Biswas H., Dubei S. COVID-19 and Addiction // Diabetes Metab Syndr. 2020. Vol. 14, No. 5. P. 817–823.
8. Gipson I. K. Age-related Changes and Diseases of the Ocular Surface and Cornea // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013. Vol. 54, No. 14. P. 48–53. DOI 10.1167/iovs.13-12840.
9. Opal S., van der Poll T. Endothelial Barrier Dysfunction in Septic Shock // J Intern Med. 2014. Vol. 277, No. 3. P. 277–293. DOI 10.1111/joim.12331.
10. Avetisov S. E., Mamikonian V. R., Trufanov S. V., Osipian G. A. Selective Principle of Modern Approaches in Kreatoplasty // Vestnik oftalmologi. 2013. Vol. 129, No. 5. P. 97–103. (In Russian).

11. Дорофиев Н. Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности : обзор лит. // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 107–116. DOI 10.12737/article\_Sb1a0351210289.18315210.
12. Bourraindeloup M., Adamy C., Candiani G., Cailleret M., Bourin M. C., Badoual T., Su J. B., Adubeiro S., Roudot-Thoraval F., Dubois-Rande J. L. N-acetylcysteine Treatment Normalizes Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha Level and Hinders the Progression of Cardiac Injury in Hypertensive Rats // *Circulation*. 2014. Vol. 110. P. 2003–2009.
13. Гребенчиков О. А., Лобанов А. В., Шайхутдинова Э. Р. Кузовлев и др. Кардиопротекторные свойства хлорида лития на модели инфаркта миокарда у крыс // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019. Т. 23, № 2. С. 43–49. DOI 10.21688/1681-3472-2019-2-43-49.
14. Romaschenko V. P., Zinovkin, Galkin I. I. Low Concentrations of Uncouplers of Oxidative Phosphorylation Prevent Inflammatory Activation of Endothelial Cells by tumor Necrosis Factor // *Biochemistry*. 2015. Vol. 80, No. 5. P. 610–619. DOI 10.1134/50006297915050144.
15. Ramirez S. H., Fan S., Dykstra H. et al. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Promotes Tight Junction Stability in Brain Endothelial Cells by Halt-Life Extension of Occludin and Claudin-5 // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No. 2. P. e55972. DOI 10.1371/journal.pone.0055972.
16. Chosh S., Hayden M. S. New Regulators of NFkappa $\beta$  Inflammation // *Nat Rev Immunol*. 2008. Vol. 8. P.837–848. DOI 10.1038/nri2423.
17. Wang H. M., Zhang T., Li Q. et al. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  by Lithium Chloride Superesses6-Hydroxydopamine-Induced Infammatory Response in Primary Cultured Astrocytes // *Neurochem Int*. 2013. No. 63. P. 345–353. DOI 10.1016/j.neuint. 2013.07.003.
11. Dorofienko N. N. The Role of Vascular Endothelium in the Organism and the Universal Mechanisms of Changing its Activity (Review) // *Buylleten phisiologii I pathologii dikhaniya*. 2018. No. 68. P. 107–116. DOI 10.12737/article\_Sb1a0351210289.18315210. (In Russian).
12. Bourraindeloup M., Adamy C., Candiani G., Cailleret M., Bourin M. C., Badoual T., Su J. B., Adubeiro S., Roudot-Thoraval F., Dubois-Rande J. L. N-acetylcysteine Treatment Normalizes Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha Level and Hinders the Progression of Cardiac Injury in Hypertensive Rats // *Circulation*. 2014. Vol. 110. P. 2003–2009.
13. Grebenchikov O. A., Lobanov A. V., Shayhutdinova E. R., Kuzovlev A. N. et al. Cardioprotective Effect of Lithium Chloride on a Rat Model of Myocardial Infarction // *Pathologiya krovoobrashcheniya I kardiakirurgiya*. 2019. Vol. 23, No. 2. P. 43–49. (In Russian).
14. Romaschenko V. P., Zinovkin, Galkin I. I. Low Concentrations of Uncouplers of Oxidative Phosphorylation Prevent Inflammatory Activation of Endothelial Cells by tumor Necrosis Factor // *Biochemistry*. 2015. Vol. 80, No. 5. P. 610–619. DOI 10.1134/50006297915050144.
15. Ramirez S. H., Fan S., Dykstra H. et al. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Promotes Tight Junction Stability in Brain Endothelial Cells by Halt-Life Extension of Occludin and Claudin-5 // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No. 2. P. e55972. DOI 10.1371/journal.pone.0055972.
16. Chosh S., Hayden M. S. New Regulators of NFkappa $\beta$  Inflammation // *Nat Rev Immunol*. 2008. Vol. 8. P.837–848. DOI 10.1038/nri2423.
17. Wang H. M., Zhang T., Li Q. et al. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  by Lithium Chloride Superesses6-Hydroxydopamine-Induced Infammatory Response in Primary Cultured Astrocytes // *Neurochem Int*. 2013. No. 63. P. 345–353. DOI 10.1016/j.neuint. 2013.07.003.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гребенчиков Олег Александрович** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией органопротекции, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

**Прокофьев Максим Дмитриевич** – аспирант кафедры патофизиологии, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: mdprokofyev@gmail.com

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

E-mail: prof\_dolgih@mail.ru

#### ABOUT THE AUTHORS

**Oleg A. Grebenchikov** – Doctor of Sciences (Medicine), Head, Organoprotection Laboratory, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

**Maksim D. Prokofyev** – Postgraduate, Department of Pathophysiology, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

E-mail: mdprokofyev@gmail.com

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

E-mail: prof\_dolgih@mail.ru

# АХОНДРОПАЗИЯ: СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Я. В. Гирш, Е. В. Седова, А. А. Тепляков

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель** – провести анализ диагностики редкого орфанного заболевания – ахондроплазии – у ребенка 8 лет. **Материал и методы.** Представлен клинический случай ахондроплазии у девочки с парциальным дефицитом гормона роста. Проанализированы анамнестические данные, результаты обследований, которые не привели к своевременной диагностике патологии. **Результаты.** В процессе динамического наблюдения выявлено редкое генетическое заболевание с характерными типологическими проявлениями у ребенка 8 лет. Выделение отдельных клинических признаков задержки роста изолированно от других проявлений привело к недооценке клинической ситуации и поздней диагностике.

**Ключевые слова:** ахондроплазия, парциальный дефицит гормона роста, соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста, генетика.

**Шифр специальности:** 14.01.08 Педиатрия;

14.03.03 Патологическая физиология.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Ахондроплазия – врожденное генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся системным поражением скелета с нарушением энхондрального остеогенеза, карликовостью, поражением дыхательной системы вследствие деформации грудной клетки и позвоночника по типу кифоза либо лордоза, укорочением конечностей при обычной длине туловища, деформацией нижних конечностей [1–3]. У пациентов отмечается грубое отставание в росте, выявляется соматотропная недостаточность. В основе заболевания лежит мутация гена FGFR3, картированного в локусе 4p16.3, которая приводит к поломке механизма энхондральной оссификации [4–6]. При данной патологии происходит замена одного нуклеотида, вызывающая замену глицина на аргинин в положении 380-й молекулы рецептора. Проявление наблюдается почти у 90 % больных. Обычно это новые мутации. Точечная мутация – одна из наиболее часто возникающих мутаций в геноме человека, приводит к конститутивной (не зависящей от

лиганда) активации рецептора и нарушению развития хряща [5, 7].

В настоящее время выделено более 150 типов хондродисплазий, составляющих 8 основных групп: ахондроплазии, спондилоэпифизарные дисплазии, точечные хондродисплазии, синдромы коротких ребер, метатропные дисплазии, метафизарные хондродисплазии, брахиолмия, периферические дизостозы [1, 8–9]. Тяжесть проявлений в группах различна. Выделяют хондродисплазии, приводящие к смерти (танатофорные), вызывающие искривление костей (диастрофические), поражающие метафизы (метафизарные), поражающие эпифизы (эпифизарные) и другие. Распространенность большинства хондродисплазий неизвестна. Возможно, данное заболевание является одним из самых частых наследственных заболеваний соединительной ткани. Встречаемость ахондроплазии среди новорожденных составляет 1:10 000 [1, 3, 10]. Ахондроплазия является самой частой причиной непропорциональной низкорослости [6, 11].

## ACHONDROPLASIA: CASE OF LATE DIAGNOSIS

Ya. V. Girsh, E. V. Sedova, A. A. Teplyakov

Surgut State University, Surgut, Russia

**The study aims** to present an analysis of the late diagnosis of achondroplasia in an 8-year-old child. **Material and methods.** A clinical case of achondroplasia in a girl with partial growth hormone deficiency is presented. Anamnestic data and the results of a large block of examination, which did not lead to timely diagnosis of pathology, are analyzed. **Results.** In the process of dynamic observation, a rare genetic disease with characteristic typological manifestations was revealed in a child of 8 years. The isolation of individual clinical signs of growth retardation, isolated from other manifestations, led to an underestimation of the clinical situation and late diagnosis.

**Keywords:** achondroplasia, partial growth hormone deficiency, growth hormone, insulin-like growth factor, genetics.

**Code:** 14.01.08 Pediatrics;

14.03.03 Pathophysiology.

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

Большинство детей с данной патологией при тяжелых формах погибают внутриутробно. Уже при рождении у таких детей отмечается отставание в росте, наблюдаются небольшие прибавки роста в дальнейшем [1, 2, 4]. Отмечаются стигмы эмбриогенеза: мозговая часть черепа преобладает над лицевой, выпуклость лба обусловлена аномалией развития хрящевой основы черепа. Из-за выраженного нарушения развития костей основания черепа лицо больных приобретает характерные черты: выдающиеся вперед лобные кости, седловидный нос («выскобленное ложечкой лицо»), прогнатия [1, 9, 12]. Максимальные изменения характеризуют длину и конфигурацию проксимальных отделов конечностей [12]. Происходит постепенное укорочение конечностей, которое вначале носит ризомелический характер: больше укорочены проксимальные сегменты (плечо и бедро), что связано с более интенсивным ростом плечевой и бедренной костей и более заметной разницей в их росте. Вследствие извращенного и замедленного эпифизарного роста при малонарушенном периостальном росте все трубчатые кости утолщены, изогнуты, бугристы. У детей с ахондроплазией отмечаются варусная и вальгусная деформации, которые прогрессируют при ранней нагрузке на нижние конечности. Впоследствии развиваются вторичные деформации в виде разболтанности связок коленного сустава, плосковальгусной деформации стопы, широких, коротких кисти и стопы [1, 2, 8, 10].

Уже на первых месяцах жизни можно заметить у больных в области конечностей кожные складки и жировые подушки. Характерны широкие ладони, II–V пальцы короткие, практически одинаковой длины, I палец длиннее остальных (ладонь имеет форму трезубца) [6]. Дети, больные ахондроплазией, отстают в физическом развитии, поздно начинают держать голову (после 3–4 мес.), сидеть (после 8–9 мес.), а ходить начинают к 1,5–2 годам. Уже на первом году жизни у многих больных появляется кифоз в поясничном отделе позвоночника. По мере роста ребенка укорочение конечностей становится более заметным [6, 10].

Для детей, страдающих ахондроплазией, характерны нарушения дыхания из-за особенностей строения лица, больших миндалин, небольшой грудной клетки, что обуславливает хронизацию и вялотекущий воспалительный процесс органов дыхания с развитием дыхательной недостаточности [1, 5]. Пациенты с ахондроплазией имеют склонность к развитию ожирения, особенно в старшем возрасте. Интеллектуальное развитие детей практически не страдает. Взрослые с ахондроплазией достигают роста  $131 \pm 5,6$  см (мужчины) и  $124 \pm 5,9$  см (женщины), продолжительность жизни при этом остается нормальной или близкой к нормальной [2, 9]. Обычно постановка диагноза не вызывает затруднений из-за выраженных отклонений во внешности, характерных для заболевания, а также замедления роста.

Дополнительные методы исследования позволяют уточнить характер патологии. При рентгенографии черепа у больных выявляется диспропорция между лицевой и мозговой частью. Затылочное отверстие уменьшено в размере, нижняя челюсть и кости свода черепа увеличены [4, 7, 13]. Турецкое седло имеет характерную башмакообразную форму и плоское удлиненное основание. Рентгенография грудной клетки у данных пациентов обычно без изменений, имеет

место утолщение ребер и их деформация в области перехода в хрящевые дуги, грудная клетка несколько изогнута и выдается вперед, на снимках позвоночника физиологические изгибы выражены слабее, чем у здорового [4, 7]. При рентгенографии трубчатых костей у пациентов с ахондроплазией выявляется укорочение и истончение диафизов, утолщение и бокалоподобное расширение метафизов. Эпифизы погружены в метафизы по типу шарниров.

Основным методом подтверждения диагноза «ахондроплазия» является определение при генетическом обследовании мутации гена FGFR3, картированного в локусе 4p16.3 [3, 6, 12–13]. МРТ-исследование головного мозга у таких детей часто дает картину гиперплазии гипофиза, что диагностируется как аденома гипофиза. Несмотря на накопленные к настоящему времени знания о данной патологии и особенностях терапии пациентов с ахондроплазией, постановка диагноза вызывает некоторые трудности из-за фиксации на более часто встречаемых формах низкорослости, что остается актуальной проблемой преимущественно на уровне наблюдения ребенка в амбулаторном звене.

**Цель** – представить анализ диагностического поиска случая ахондроплазии с парциальным дефицитом гормона роста для своевременной оценки совокупности клинических проявлений и методов генетического исследования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинического случая ахондроплазии у девочки в возрасте 8 лет с генетически неподтвержденной мутацией гена FGFR3, картированного в локусе 4p16.3. Наблюдение проводилось в течение всего периода жизни ребенка в медицинских организациях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Изучены представленные медицинские документы: история развития ребенка, форма 112у, выписки из медицинской карты стационарного больного, форма 003у. У родителей ребенка получено разрешение на публикацию анонимных данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Клинический случай.** Ребенок А., девочка, 2012 года рождения, возраст – 8 лет. На протяжении всего периода роста и развития родители предъявляли жалобы на низкие темпы роста ребенка.

**Анамнез жизни и заболевания.** Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, хронической плацентарной недостаточности, маловодия, гипотрофии, тазового предлежания плода. По шкале Апгар 7 и 8 баллов. Масса при рождении – 2 050 г, длина тела – 46 см. Наследственность отягощена: у троих дядей по линии матери рост – 120–130 см. Ребенок от близкородственного брака: мать и отец – двоюродные брат и сестра.

По словам мамы, у ребенка отмечается задержка физического развития с первых месяцев жизни. В 6 месяцев ребенок впервые перенес внебольничную двустороннюю очаговую пневмонию с тяжелым течением ДН 1-й степени, после которой до настоящего времени сохраняется влажный кашель с трудноотделяемой мокротой.

Показатели физического развития: масса тела в 1 год – 7 600 г (+5 550 г/год), SDS ИМТ – 0,5, длина тела – 67,5 см (+21,5 см/год), SDS роста – 2,82 (табл. 1).

## Динамика физического развития ребенка

Дата	Рост, см	SDS роста	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	SDS ИМТ
2013 год					
29.01.2013	51	-2,73	3,1	11,5	< -3
18.04.2013	57,5	-2,75	5,2	15,3	-0,9
06.06.2013	64	-0,81	6,3	14,6	-1,6
03.09.2013	64,5	-2,51	7,1	17,09	+0,2
13.12.2013	67,5	-2,82	7,6	15,5	-0,5
2017 год					
20.02.2017	85,5	-4,25	11	15,05	-0,14
27.07.2017	87	-5,22	11,5	15,19	-0,04
2018 год					
07.02.2018	89	-4,41	11,4	14,39	-0,61
15.03.2018	91	-4,08	12	14,49	-0,53
2019 год					
09.08.2019	93	-4,85	12,7	14,68	-0,43
12.08.2019	95	-4,48	12	13,30	-1,48
2020 год					
06.05.2020	96	-4,85	12,2	13,24	-1,6
02.11.2020	97	-5,04	15,4	16,37	+0,38

Данные физического развития за 2014–2016 гг. в амбулаторной карте отсутствуют. При оформлении в детское дошкольное учреждение (2017 г.) впервые обратили внимание на дефицит веса и роста ребенка, начато обследование. На данном этапе задержка роста (SDS роста) составляла у пациентки 4,25 сигмальных отклонений (табл. 1).

В 2017 г. ребенок впервые был направлен на консультацию к эндокринологу. При обследовании выявлен дефицит соматомедина С (28,4 нг/мл), дефицит СТГ (1,37 нг/мл), отставание костного возраста (КВ) от паспортного (КВ = 2 года, паспортный = 5 лет). Пациент направлен в профильное отделение для комплексного обследования с целью подтверждения дефицита гормона роста. Обследование в эндокринологическом отделении выявило парциальный дефицит гормона роста: проба с клофелином – максимальный выброс СТГ – 7,1 нг/мл; проба с леводопой – 6,09 нг/мл (табл. 3) С учетом полученных данных выставлен диагноз: Гипофизарный нанизм. Рекомендовано проведение МРТ головного мозга с последующим принятием решения о назначении заместительной терапии гормоном роста. МРТ головного мозга выявила МРТ-картину изменений структуры гипофиза, что соответствовало ми-

кроденоме. Терапия гормоном роста была отложена с учетом оценки изменений гипофиза в динамике. Рекомендована неспецифическая ростстимулирующая терапия. В период 2017–2020 гг. за консультациями не обращались.

В мае 2020 г. ребенок консультирован детским эндокринологом. С учетом прошедшего 2,5-летнего периода после последнего обследования повторно проведена оценка маркеров дефицита роста: ИФР-1 – 26,5 нг/мл (69,0–219,0 нг/мл), СТГ – 1,1 нг/мл (0,16–5,4 нг/мл), кортизол – 24,52 мкг/дл (676 нмоль/л) (4,7–23,2 мкг/дл) (табл. 2). По результатам рентгенологического обследования кистей рук выявлены признаки ахондроплазии. Повторное исследование МРТ головного мозга: данных о микроаденоме гипофиза не обнаружено. Консультация генетика: по результатам фрагментарного анализа образца геномной ДНК на частые хромосомные микроделеции 31-го клинического синдрома значимых отклонений от нормы не выявлено. Дифференциально-диагностический поиск: гипофизарная карликовость – синдром Ларона, дефект рецепторов СТГ (ген GHR и PROP1), другие виды гипофизарного нанизма. Рекомендована идентификация мутаций в генах гипофизарных гормонов – проведение

NGS-секвенирования (клинический экзом, в том числе гены GHR и PROP1).

С целью дальнейшего обследования ребенок направлен на стационарное лечение. Жалобы на отставание темпов роста, длительно текущий ринит, влажный кашель с трудноотделяемой мокротой зеленого цвета. Ребенок был обследован.

**Объективные данные.** Масса – 15,4 кг (менее 1-го центильного коридора), ИМТ – 16,37 кг/м<sup>2</sup>, SDS ИМТ +0,38, рост (стоя) – 97 см (менее 1-го центильного коридора), SDS роста – 5,04 (табл. 1). Физическое развитие: гармоничное по микросоматотипу. Рост (сидя) – 58 см. Соотношение «верхний сегмент/нижний сегмент» – 1,48 (норма для девочек 7,5–8,4 лет – 1,16). Окружность головы – 49,5 см, размах рук – 91 см. Рост мамы – 160 см, рост отца – 160 см (со слов мамы). Целевой рост – 153,5 (±7 см), скорость роста – 1,3 см/год.

Состояние ребенка ближе к удовлетворительно-му. Сознание ясное, девочка активная, на осмотр реагирует соответственно возрасту. Во время общения с девочкой отмечаются признаки дизартрии. При осмотре больной обращают на себя внимание мелкие черты лица, телосложение непропорциональное, визуально отмечается преобладание верхнего сегмента

над нижним, О-образное искривление нижних конечностей, выпирающий живот. При осмотре головы: высокий лоб, гипертелоризм глаз, монголоидный разрез глаз, широкая плоская переносица. Ушные раковины диспластичные. Гипермобильность локтевых, коленных суставов, а также суставов кисти. Кожа смуглая, склеры имеют голубоватый оттенок. Нижняя апертура грудной клетки несколько развернута. При осмотре верхних и нижних конечностей отмечаются короткие II–V пальцы практически одинаковой длины, I палец длиннее остальных (ладонь имеет форму трезубца), стопы короткие, широкие (рис. 1–4). Кожные покровы со смуглым оттенком, тургор сохранен, нормальной влажности, температура тела – 36,5 °С. Дыхание средней глубины, ритмичное, число дыхательных движений – 22 в минуту. При аускультации дыхание ослаблено в левой половине грудной клетки, в нижних отделах мелкокрепитирующие хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 98 в минуту. Живот мягкий, безболезненный, при пальпации нижний край печени безболезненный по краю реберной дуги, +1 см. Отеков нет. Щитовидная железа эластичная, безболезненна при пальпации, не увеличена. Половая формула Таннер 1, допубертат. Наружные половые органы развиты правильно, по женскому типу.



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3



Рис. 4

Рис. 1–4. Фенотипические проявления – стигмы дисэмбриогенеза

Общеклинические исследования: в общем анализе крови отмечается эритроцитоз, незначительный лимфоцитоз. Выявлен этиологически значимый рост *St. aureus*, *Candida* при микробиологическом исследова-

ние мокроты на аэробные и факультативно-аэробные микроорганизмы. Гормональные обследования: кортизол 08:00 – 1 609,0 нмоль/л, 22:00 – 1 098,0 нмоль/л, что превышало референсные значения (табл. 2).

Таблица 2

### Результаты гормонального профиля

Дата	Февраль 2017 г.	Май 2020 г.	Ноябрь 2020 г.
СТГ нг/мл РИ (0,16–5,4)	1,37	1,1	-
ИФР-1 нг/мл РИ (69,0–219,0)	-	26,5	-
Кортизол нмоль/л РИ (28–1 049)	-	676 нмоль/л (24,52 мкг/дл)	08:00 – 1 609 нмоль/л (58,3 мкг/дл) 22:00 – 1 098 нмоль/л (39,8 мкг/дл)

Две стимуляционные пробы с клофелином и леводопой были проведены ребенку 3 года назад. В настоящую госпитализацию дополнительно прове-

дена проба с инсулином с максимальной концентрацией СТГ – 6,2 нг/мл (табл. 3). Тиреоидный профиль в пределах нормы.

## Результаты стимуляционных проб

Проба с клофелином, февраль 2017 г.							
Точка, мин	0	15	30	45	60	90	120
СТГ мг/мл	0,34	1,08	1,94	5,28	7,11	4,44	3,33
Проба с леводопой, февраль 2017 г.							
Точка, мин	0	45	120	150			
СТГ нг/мл	0,37	6,09	3,18	3,18			
Проба с инсулином, ноябрь 2020 г.							
Точка мин	0	15	30	45	60	90	120
Глюкоза, ммоль/л	5,0	2,7	2,9	3,6	3,5	4,3	4,6
СТГ, мг/мл	0,07	0,143	6,2	5,8	3,2	1,15	0,34

**Инструментальные обследования.** На рентгенографии кистей рук костный возраст соответствует 6 годам. КТ легких: картина сохраняющегося участка округлой консолидации нижней доли левого легкого (вероятно, округлый инфильтрат). Бронхоскопическое исследование: выявлен ателектаз левого нижнедолевого бронха (НДБ), левосторонний нижнедолевой гнойный эндобронхит 2-й степени активности. Результаты исследования объясняли длительный кашель с трудноотделяемой мокротой. МРТ головного мозга с контрастированием: данных об объемном образовании нет, очаговых изменений головного мозга нет. Консультация генетика, ноябрь 2020 года: диагноз «гипофизарный нанизм» сохраняется, рекомендовано генетическое исследование образцов крови для подтверждения диагноза наследственного заболевания (незавершенного остеогенеза, галактоземии II–III типа, глутаровой ацидурии, альтернативного гена адреногенитального синдрома) путем высокопроизводительного экзомного секвенирования. На основании проведенных лабораторных и инструментальных обследований, консультаций специалистов ребенку выставлен диагноз. Основной клинический диагноз: Ахондроплазия. Сопутствующий диагноз: Парциальный дефицит гормона роста (SDS) -5,04. Левосторонний нижнедолевой гнойный эндобронхит 2-й степени активности.

Проведено этиотропное лечение антибактериальными препаратами. Назначение заместительной гормональной терапии гормоном роста является нецелесообразным у пациентов с ахондроплазией, так как существенно не влияет на конечный рост больных.

Представленный клинический случай демонстрирует несовершенство диагностического подхода в постановке диагноза редкого орфанного заболевания. Ребенок с ярко выраженными стигмами дисэмбриогенеза с рождения наблюдался педиатром. Единственный клинический симптом, который был выделен специалистами, – отставание в росте.

Имеет место принципиальное отличие механизмов формирования задержки роста при соматотропной недостаточности и ахондроплазии. Специфические мутации в гене FGFR3 при ахондроплазии при-

водят к замене Gly380Arg. В норме активация FGFR3 тормозит пролиферацию хондроцитов в ростовой пластинке, помогая координировать рост и дифференцировку хондроцитов с ростом и дифференцировкой клеток-предшественниц кости. При ахондроплазии постоянная активизация белка FGFR3 на фоне мутации неправильно тормозит пролиферацию хондроцитов в ростовой пластинке, что приводит к укорочению длинных трубчатых костей и аномальному формированию других костей. В этом случае заместительная терапия гормоном роста не имеет точек приложения и не может быть показана пациентам с такой патологией.

При гипопитуитаризме происходит полное выпадение или снижение секреции одного или более гормонов передней доли гипофиза. Когда речь идет о задержке роста, она связана со снижением/выпадением функции соматотропного гормона. Среди врожденных форм дефицита роста выделяют изолированные дефекты гена гормона роста (ГР) или рецептора гена, множественные дефекты, связанные с дефектом гена Pit-1, дефектом гена Prop-1, а также других форм (HESX1, POU1F1, Lhx3, LHX4). При всех формах заболевания нарушается регуляция синтеза и секреции соматотропного гормона, что определяет необходимость заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста. Терапия гормоном роста позволяет ребенку достигнуть генетически прогнозируемого роста и адекватной социальной адаптации.

В настоящем клиническом случае комплексное обследование больной начато только в возрасте 5 лет. Отсутствовала концентрация внимания педиатра, наблюдающего ребенка с рождения, на явно выраженных стигмах дисэмбриогенеза, отставании в росте с первых месяцев жизни, жалобах на длительные патологические проявления со стороны органов дыхания. Сбор анамнеза жизни и заболевания проводился поверхностно, не учитывались факторы, которые могли способствовать более раннему направлению ребенка на консультацию к эндокринологу и генетику: отягощенная наследственность, близкородственный брак. Данный клинический случай является примером фиксации врачей на более часто встречающихся за-

болезнях (соматотропная недостаточность) с отсутствием настороженности по диагностике редких форм болезни, при том что своевременная постановка правильного диагноза определяет тактику ведения пациента, лечение и дальнейший прогноз.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное обследование ребенка, сбор анамнеза жизни с подробными данными антропометрии и клиническими проявлениями, анамнеза заболевания и наследственности, а также своевременное генетическое обследование имеют большое значение для диагностики орфанных заболеваний. Для здоровых родителей ребенка с ахондроплазией риск заболевания у других детей низкий, но выше, чем в общей популяции. Если один из родителей болен ахондроплазией, риск повторения у каждого ребенка равен 50 % с учетом аутосомно-доминантного наследования

заболевания с полной пенетрантностью. Пренатальная диагностика до 20-й недели гестации возможна только при молекулярном тестировании ДНК плода, за исключением тяжелой танатофорной дисплазии, которая может быть диагностирована на ультразвукографии ранее 24-й недели гестации. В конце беременности диагноз может быть установлен рентгенографией костей плода.

Такой подход позволит углубить и систематизировать знания о различных заболеваниях и патологических состояниях, проявляющихся сходной клинической симптоматикой, и обосновать диагностические алгоритмы. Сложности диагностики редких орфанных форм требуют дальнейшего изучения, широкого представления нетипичных случаев заболевания на конференциях и в печати.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Попков А. В., Швецов В. И. Ахондроплазия. М.: Медицина, 2001. 196 с.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика, 2014. 561 с.
3. Арсентьев В. Г., Баранов В. С., Шабалов Н. П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. СПб.: СпецЛит, 2014. 188 с.
4. Chae Y. K., Ranganath K., Hammerman P. S., Vaklavas C., Mohindra N., Kalyan A., Matsangou M., Costa R., Carneiro B., Villafior V. M., Cristofanilli M., Giles F. J. Inhibition of the Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Pathway: The Current Landscape and Barriers to Clinical Application // *Oncotarget*. 2017. No. 8 (9). P. 785–813.
5. Kanazawa T. Y., Bonadia L. C., Cavalcanti D. P. Frequency of the Allelic Variant c.1150T > C in Exon 10 of the Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) Gene is not Increased in Patients with Pathogenic Mutations and Related Chondrodysplasia Phenotypes // *Journal of Genetics and Molecular Biology*. 2014. No. 37 (4). P. 622–624.
6. Shiang R., Thompson L. M., Zhu Y. Z., Church D. M., Fielder T. J., Bocian M., Winokur S. T., Wasmuth J. J. Mutations in the Transmembrane Domain of FGFR3 Cause the Most Common Genetic Form of Dwarsm, Achondroplasia // *Cell*. 1994. P. 335–342.
7. Ньюсбаум Р. Л., Мак-Иннес Р. Р., Виллард Х. Ф. Медицинская генетика / пер. с англ. А. Ш. Латыпова; под ред. Н. П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 480–482.
8. Vajo Z., Francomano C. A., Wilkin D. J. The Molecular and Genetic Basis of Broblast Growth Factor Receptor 3 Disorders: The Achondroplasia Family of Skeletal Dysplasias, Muenke Craniosynostosis, and Crouzon Syndrome with Acanthosis Nigricans // *Endocrine Reviews*. 2000. No. 48. P. 23–39.
9. Гирш Я. В. Современные подходы к диагностике и терапии эндокринных заболеваний в детском возрасте. Сургут: ИЦ СурГУ, 2016. 134 с.
10. Никитина И. Л., Скородок Ю. Л. Диагностика и лечение низкорослости в практике педиатра и эндокринолога. Новые клинические рекомендации // *Лечащий врач*. 2017. № 7. С. 48–51.

### REFERENCES

1. Popkov A. V., Shveczov V. I. Axondroplaziya. Moscow: Medicina, 2001. 196 p. (In Russian).
2. Dedov I. I., Peterkova V. A. Federalnye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po vedeniyu detej s endokrinnymi zabolovaniyami. Moscow: Praktika, 2014. 561 p. (In Russian).
3. Arsentev V. G., Baranov V. S., Shabalov N. P. Nasledstvennye zabolovaniya soedinitelnoi tkani, kak konstitucionalnaya prichina poliorgannykh narushenij u detej. Saint Petersburg: SpeczLit, 2014. 188 p. (In Russian).
4. Chae Y. K., Ranganath K., Hammerman P. S., Vaklavas C., Mohindra N., Kalyan A., Matsangou M., Costa R., Carneiro B., Villafior V. M., Cristofanilli M., Giles F. J. Inhibition of the Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Pathway: The Current Landscape and Barriers to Clinical Application // *Oncotarget*. 2017. No. 8 (9). P. 785–813.
5. Kanazawa T. Y., Bonadia L. C., Cavalcanti D. P. Frequency of the Allelic Variant c.1150T > C in Exon 10 of the Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) Gene is not Increased in Patients with Pathogenic Mutations and Related Chondrodysplasia Phenotypes // *Journal of Genetics and Molecular Biology*. 2014. No. 37 (4). P. 622–624.
6. Shiang R., Thompson L. M., Zhu Y. Z., Church D. M., Fielder T. J., Bocian M., Winokur S. T., Wasmuth J. J. Mutations in the Transmembrane Domain of FGFR3 Cause the Most Common Genetic Form of Dwarsm, Achondroplasia // *Cell*. 1994. P. 335–342.
7. Niussbaum R. L., Mak-Innes R. R., Villard Kh. F. Meditsinskaia genetika / Trans. A. Sh. Latypov; Ed. N. P. Bochkov. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. P. 480–482. (In Russian).
8. Vajo Z., Francomano C. A., Wilkin D. J. The Molecular and Genetic Basis of Broblast Growth Factor Receptor 3 Disorders: The Achondroplasia Family of Skeletal Dysplasias, Muenke Craniosynostosis, and Crouzon Syndrome with Acanthosis Nigricans // *Endocrine Reviews*. 2000. No. 48. P. 23–39.
9. Girsh Ya. V. Sovremennye podkhody k diagnostike i terapii endokrinnyykh zabolovaniy v detskom vozraste. Surgut: ITs SurGU, 2016. 134 p. (In Russian).
10. Nikitina I. L., Skorodok Yu. L. Diagnostika i lechenie nizkoroslosti v praktike pediatera i endokrinologa. Novye klinicheskie rekomendatsii // *Lechashchii vrach*. 2017. No. 7. P. 48–51. (In Russian).

11. Bonafe L., Cormier-Daire V., Hall C., Lachman R., Mortier G., Mundlos S., Nishimura G., Sangiorgi L., Savarirayan R., Sillence D., Spranger J., Superti-Furga A., Warman M., Unger S. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders 2015 Revision // American Journal of Medical Genetics. Part A. 2015. No. 167 A (12). P. 65–73.
12. Korkmaz H. A., Hazan F., Dizdarer C., Tükün A. Hypochondroplasia in a Child with 1620CG (Asn540Lys) Mutation in FGFR3 // Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2012. No. 4. P. 220–222.
13. Rousseau F., Bonaventure J., Legeai-Mallet L., Pelet A., Rozet J. M., Maroteaux P., Le Merrer M., Munnich A. Mutations in the Gene Encoding Broblast Growth Factor Receptor-3 in Achondroplasia // Nature. 1994. No. 371. P. 252–254.
11. Bonafe L., Cormier-Daire V., Hall C., Lachman R., Mortier G., Mundlos S., Nishimura G., Sangiorgi L., Savarirayan R., Sillence D., Spranger J., Superti-Furga A., Warman M., Unger S. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders 2015 Revision // American Journal of Medical Genetics. Part A. 2015. No. 167 A (12). P. 65–73.
12. Korkmaz H. A., Hazan F., Dizdarer C., Tükün A. Hypochondroplasia in a Child with 1620CG (Asn540Lys) Mutation in FGFR3 // Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2012. No. 4. P. 220–222.
13. Rousseau F., Bonaventure J., Legeai-Mallet L., Pelet A., Rozet J. M., Maroteaux P., Le Merrer M., Munnich A. Mutations in the Gene Encoding Broblast Growth Factor Receptor-3 in Achondroplasia // Nature. 1994. No. 371. P. 252–254.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

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

E-mail: yanaef@yandex.ru

**Седова Екатерина Вячеславовна** – клинический ординатор, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: katrin.94@bk.ru

**Тепляков Андрей Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: ateplyakov@yandex.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

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

E-mail: yanaef@yandex.ru

**Ekaterina V. Sedova** – Resident Medical Officer, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: katrin.94@bk.ru

**Andrey A. Teplyakov** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Russia.

E-mail: ateplyakov@yandex.ru