

ВЕСТНИК СУРГУ • МЕДИЦИНА

Научно-практический
рецензируемый журнал

16+

Учредитель и издатель:

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

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

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

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

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007.

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

Свидетельство ПИ № ФС 77-76747 от 06.09.2019.

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия:

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

акушерства, гинекологии и перинатологии

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

Дарвин В. 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 29.06.2021. Формат 60 × 84/8.

Усл. печ. л. 6,97. Уч. изд. л. 6,5.

Тираж 1 000 экз. Заказ № 211248. 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);

Досмагамбетова 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);

Казачок 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 (Нижний Новгород);

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 (Нижний Новгород);
Мизерницкий Ю. Л. –	д. м. н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, ФГБОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);
Надеев А. П. –	д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Новосибирск);
Отарбаев Н. К. –	д. м. н., профессор, 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, ГБУЗ «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).

VESTNIK SURGU • MEDICINA

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: 29.06.2021. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 6,97.

Publisher sheets: 6,5.

Print run: 1 000 copies, order No. 211248.

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 Rehabilitology (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. Voyno-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);

Zemlyanoy 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. Voyno-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 Council:

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

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА7

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Обзор литературы

Ю. М. Стойко, А. Л. Левчук, О. Ю. Сысоев
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ЛОКАЛЬНОГО
ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....8

В. А. Головко, В. В. Мещеряков
ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....15

Оригинальные исследования

В. В. Дарвин, А. Я. Ильканич, А. В. Сатинов,
М. Г. Рыжиков, А. В. Оганян, А. Н. Брюхов, П. Н. Колмаков
ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ БОЛЬНЫХ
С ОСТРЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ИЗ ВЕРХНИХ
ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА22

Д. В. Байбуз, М. Б. Иванов, Н. Н. Рухляда, Р. А. Шахалиев,
Е. А. Зубакина, Н. Б. Иваненко, Н. В. Куликова, П. Д. Байбуз
К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ ЭКЗОГЕННЫХ
ФАКТОРОВ (РТУТЬ, СВИНЕЦ) НА ПОТЕРИ
БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ30

Б. Н. Боймуродов, М. Д. Халикова, А. В. Вохидов
ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ
ДЕТСКОЙ ИНВАЛИДНОСТИ.....37

А. А. Гаус, Н. В. Климова, И. А. Гаус
РЕНТГЕНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ДИНАМИЧЕСКИЕ
ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ COVID-19.....42

Ф. Р. Рафиев, Д. Д. Султанов, Дж. А. Рахмонов,
А. Н. Камолов, М. С. Саидов
ЗНАЧИМОСТЬ ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИИ
И СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ
В ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
СИНДРОМА ШЕЙНОГО РЕБРА48

Клинический случай

Г. Г. Громова, О. И. Шувалова,
Л. Н. Верижникова, Н. Н. Камка
ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА,
ОСЛОЖНЕННЫЙ ОСТРОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, У БОЛЬНОГО
С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....56

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзор литературы

Л. А. Наумова
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КОНЦЕПЦИЮ
ПОЛЕВОЙ КАНЦЕРИЗАЦИИ61

CONTENTS

EDITORIAL7

CLINICAL MEDICINE

Reviews

Yu. M. Stoiko, A. L. Levchuk, O. Yu. Sysoev
NEGATIVE PRESSURE WOUND THERAPY
FOR COMPLEX TREATMENT OF WOUND INFECTION.....8

V. A. Golovko, V. V. Meshcheryakov
FEATURES OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN
OF EARLY AND PRESCHOOL AGE.....15

Original Research

V. V. Darvin, A. Ya. Ilkanich, A. V. Satinov,
M. G. Ryzhikov, A. V. Oganian, A. N. Bryukhov, P. N. Kolmakov
FEATURES OF PATIENTS' PROFILE
WITH ACUTE BLEEDING
FROM THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT22

D. V. Baibuz, M. B. Ivanov, N. N. Rukhlyada, R. A. Shakhaliyev,
E. A. Zubakina, N. B. Ivanenko, N. V. Kulikova, P. D. Baibuz
INFLUENCE OF EXOGENOUS FACTORS
(MERCURY, LEAD) ON EARLY
PREGNANCY LOSSES30

B. N. Boimurodov, M. D. Khalikova, A. V. Vokhidov
PERINATAL FACTORS
OF DISABILITY IN CHILDREN.....37

A. A. Gaus, N. V. Klimova, I. A. Gaus
X-RAY MORPHOLOGICAL AND DYNAMIC
CHANGES OF LUNG TISSUE IN COVID-19.....42

F. R. Rafiev, D. D. Sultanov, D. A. Rakhmonov,
A. N. Kamolov, M. S. Saidov
SIGNIFICANCE OF ELECTRONEUROMYOGRAPHY
AND SPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY
IN DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT
OF CERVICAL RIB SYNDROME.....48

Clinical Case

G. G. Gromova, O. I. Shuvalova,
L. N. Verizhnikova, N. N. Kamka
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
COMPLICATED BY ACUTE MITRAL VALVE
INSUFFICIENCY IN A PATIENT
WITH COVID-19.....56

LIFE SCIENCES

Reviews

L. A. Naumova
A MODERN VIEW ON THE CONCEPT
OF FIELD CANCERIZATION.....61

СОДЕРЖАНИЕ

И. П. Кушникова, Н. В. Нелидова
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D
И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ71

А. Д. Дели, А. Э. Каспарова, Л. В. Коваленко, В. С. Шелудько
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ
И МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ АПОПЛЕКСИИ
ЯИЧНИКА. ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ
КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ СУБАРКТИЧЕСКОГО
РЕГИОНА НА РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИИ.....77

Оригинальные исследования

М. В. Пересторонина, О. В. Корпачева, С. В. Пальянов
ПОКАЗАТЕЛИ ГАЗОВОГО СОСТАВА
КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ КАК МАРКЕРЫ
ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ
ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА.....85

Клинический случай

Н. В. Климова, И. В. Бажухина, А. А. Гаус
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА
У БОЛЬНОГО COVID-19:
ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ
И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ.....91

CONTENTS

I. P. Kushnikova, N. V. Nelidova
IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF VITAMIN D
AND NOVEL CORONAVIRUS DISEASE71

A. D. Deli, A. E. Kasparova, L. V. Kovalenko, V. S. Sheludko
MODERN CONCEPTS OF CAUSES AND MECHANISMS
FOR FORMATION OF OVARIAN APOPLEXY:
INFLUENCE OF CLIMATE CONDITIONS
OF THE SUBARCTIC REGION
ON THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGY77

Original Research

M. V. Perestoronina, O. V. Korpacheva, S. V. Palyanov
CAPILLARY BLOOD GAS COMPOSITION
INDICATORS AS MARKERS
OF THE HEMODYNAMIC SIGNIFICANCE
OF THE PATENT DUCTUS ARTERIOSUS85

Clinical Case

N. V. Klimova, I. V. Bazhukhina, A. A. Gaus
CLINICAL CASE OF ACUTE PANCREATITIS
IN A PATIENT WITH COVID-19:
PROPOSED MECHANISMS OF PATHOGENESIS
AND RESULTS OF RADIATION DIAGNOSTICS91

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

В очередной раз приветствую вас и представляю 48-й выпуск нашего журнала. В результате влияния научно-технического прогресса на окружающую среду и экономику кардинально меняется социум, социальные связи, образ жизни, семейственность, репродуктивное поведение и здоровье людей в целом. Учитывая стремительность внедрения научно-технических новшеств в медицинскую науку и повседневную медицинскую практику, необходимость повышения квалификации врача не вызывает сомнений, и роль научно-практического журнала в этом процессе неоценима.

В содержание текущего выпуска журнала включены вопросы фундаментальной и клинической медицины. В разделе «Клиническая медицина» представлены обзоры литературы о современных инновационных методах лечения пациентов с раневой инфекцией (Москва) и об особенностях лечения бронхиальной астмы у детей младшего и дошкольного возраста (Сургут). Группой авторов из Сургута и Нижневартовска проведено оригинальное исследование структуры больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, проанализированы причины их возникновения. Изучению токсического влияния ртути и свинца на репродуктивные потери в ранние сроки беременности посвящено исследование коллег из Санкт-Петербурга; анализ перинатальных предикторов детской инвалидности представили авторы из Душанбе. Следующие публикации касаются вопросов современной диагностики: рентгеноморфологических изменений легочной ткани при COVID-19 (Сургут) и значимости электрокардиографии и спиральной компьютерной томографии в диагностике синдрома шейного ребра (Душанбе). Завершает раздел описание редкого клинического случая успешной диагностики и лечения острого инфаркта миокарда, осложненного острой недостаточностью митрального клапана у больного с коронавирусной инфекцией.

В разделе «Медико-биологические науки» опубликован анализ современных представлений о феномене полевой канцеризации, механизмах его патогенеза (Сургут). Здесь же представлены обзоры научной литературы коллег из Сургута, посвященные вопросу иммуномодулирующих эффектов



витамина D при новой коронавирусной инфекции, а также причинам и механизмам формирования апоплексии яичника. Оригинальное исследование показателей газового состава капиллярной крови при гемодинамической нестабильности у детей с открытым артериальным протоком проведено авторами из Омска. Завершает номер описание клинического случая острого панкреатита, предполагаемых механизмов его формирования, а также возможного влияния на его развитие COVID-19 (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,
БУ ВО «Сургутский государственный университет»

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ЛОКАЛЬНОГО ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Ю. М. Стойко, А. Л. Левчук, О. Ю. Сысоев

Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова

Минздрава РФ, Москва, Россия

Цель – провести обзор современной научной литературы, посвященной применению локального отрицательного давления в лечении пациентов с раневой инфекцией. **Материал и методы.** Проведен поиск современной медицинской литературы об использовании вакуумной терапии у пациентов с раневой инфекцией в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Embase, Scopus, Cochrane, Ovid MEDLINE и Clinical trials.gov. Ключевые слова для поиска: локальное отрицательное давление, вакуумная терапия, VAC-терапия. **Результаты.** VAC-терапия позволяет эффективно справляться с гнойно-септическими заболеваниями, ускоряя заживление ран, сокращая количество оперативных вмешательств и длительность пребывания пациентов в стационаре, что делает этот метод наиболее перспективным в лечении данной категории больных.

Ключевые слова: раневая инфекция, вакуумная терапия, диабетическая стопа, декубитальная язва, хронические трофические язвы, инфицированная сетка, перитонит.

Шифр специальности: 14.01.17 Хирургия.

Автор для переписки: Сысоев Олег Юрьевич, e-mail: spirit1093@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хирургическая инфекция на протяжении всего времени существования медицины остается одной из актуальных проблем, поскольку до 40 % пациентов, госпитализируемых в хирургический стационар, поступают с гнойно-септическими заболеваниями [1]. Однако до сих пор не создан универсальный препарат или способ лечения инфицированных ран. Наиболее эффективным современным методом лечения гнойных ран является применение локального отрицательного давления. Подобный метод использовали уже в XVIII веке, однако, как отмечено в исследовании А. Г. Овденко и О. Н. Нефедова [2], первые прообразы

современных вакуум-аспирационных систем для лечения гнойных заболеваний мягких тканей были предложены в 1987 г. Ю. А. Давыдовом и А. Б. Ларичевым, а для открытых переломов – W. Fleischmann в 1998 г. В свою очередь, М. J. Morykwas в 1997 г. впервые описал патофизиологию влияния локального отрицательного давления на раневой процесс.

За последние 20 лет метод локального отрицательного давления претерпел значительные изменения, он стал широко применяться в различных областях медицины, ознаменовав тем самым новый этап в лечении ран. Вакуумная терапия предложена в качестве

NEGATIVE PRESSURE WOUND THERAPY FOR COMPLEX TREATMENT OF WOUND INFECTION

Yu. M. Stoiko, A. L. Levchuk, O. Yu. Sysoev

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The study aims to review modern scientific literature on the use of negative pressure wound therapy for patients with wound infection. **Material and methods.** A comprehensive review of modern medical literature describing the use of vacuum assisted closure for patients with wound infection is carried out. The databases eLIBRARY.RU, PubMed, Embase, Scopus, Cochrane, Ovid MEDLINE, and Clinical trials.gov are used for the research. The search is carried out using keywords: negative pressure wound therapy, vacuum assisted closure, vacuum therapy. **Results.** Vacuum assisted closure allows treating effectively purulent-septic diseases, accelerating wound healing, reducing the number of surgical interventions and the length of hospital stay, which makes this method the most promising.

Keywords: wound infection, vacuum assisted closure, diabetic foot, pressure ulcer, chronic trophic ulcers, infected mesh, peritonitis.

Code: 14.01.17 Surgery.

Corresponding Author: Oleg Yu. Sysoev, e-mail: spirit1093@yandex.ru

«золотого стандарта» лечения открытых ран живота при перитоните, медиастенитах после кардиохирургических операций, при осложненных незаживающих переломах и обширных ранах конечностей. В последнее время вакуумная терапия активно используется также в амбулаторном звене с высоким потенциалом эффективного лечения инфицированных ран, снижая частоту госпитализации [3].

Несмотря на активное внедрение и приобретенный опыт применения локального отрицательного давления, количество публикаций о результатах его использования в отечественной научной литературе невелико.

Цель – обзор современной научной литературы, посвященной применению локального отрицательного давления в лечении пациентов с раневой инфекцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Произведен поиск научной литературы, посвященной применению вакуумной терапии у пациентов с ранами различной локализации и этиологии, в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Embase, Scopus, Cochrane, Ovid MEDLINE и Clinical trials.gov. Поиск проводился по следующим ключевым словам: локальное отрицательное давление, вакуум-терапия, VAC-терапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Суть описываемой методики заключается в создании в ране локального отрицательного давления. Отрицательное давление достигается с помощью аппарата, снабженного насосом с электроприводом, который способен в течение длительного времени поддерживать отрицательное давление. Вакуум-аспирационная система состоит из 4 компонентов: наполнитель (губка), помещаемый в рану; непроницаемая повязка, изолирующая рану от окружающей среды и позволяющая вакуумной системе создавать субатмосферное давление на раневой поверхности; соединительная трубка с концевым перфорированным дренажем; аппарат (отсос), создающий отрицательное давление [4].

В качестве наполнителя используются различные материалы, наиболее распространенным является пенополиуретановая и пенополивиниловая губка. Она состоит из множества тесно связанных ячеек многогранной формы в виде трехмерной решетки. Подобные характеристики способствуют равномерному распределению давления по всей пористой поверхности губки и хорошему дренажу жидкости [4].

Наконечник трубки представлен двумя типами: плоский порт, прикрепляющийся на наружную поверхность полупроницаемой повязки, или трубка с дренажными отверстиями по окружности, размещаемая в полости раны. Возможно применение дополнительного дренажа для инстилляции различных жидкостей в рану с переменной или постоянной подачей физиологического раствора, антибиотиков, антисептиков, факторов роста (инсулина), способствующих быстрому заживлению раны [5].

Постоянный режим работы вакуумного аппарата позволяет обеспечить максимальную очистку раны от инфекционных агентов. Таким образом, режим активной аспирации наиболее эффективен в лечении свежих инфицированных ран в первой фазе ране-

вого процесса. Рекомендуемое давление составляет -120 мм рт. ст. Переменный режим работы рекомендуется для стимуляции роста грануляционной ткани, улучшения микроциркуляции в области раневого ложа и используется в основном для лечения хронических ран во второй фазе раневого процесса. Рекомендуемое давление при этом должно составлять от 80 до 120 мм рт. ст. с шагом в 2 минуты [4].

От правильности размещения и установки компонентов вакуум-аспирационной системы зависит результат терапии. Наполнитель должен быть немного меньше объема раны, заполнять при этом всю ее полость, но не соприкасаться со здоровыми тканями. Для защиты каких-либо структур в полости раны (сосудисто-нервных пучков, внутренних органов и т. п.) губку отделяют от тканей перфорированной антиадгезивной пленкой [4]. В рану устанавливают дренажную трубку между слоев губки, которая должна находиться на удалении от поверхности раны для предотвращения ишемизации подлежащих тканей. Пленку наклеивают на кожу с запасом в 2–4 см для создания герметичной полости. При этом дренаж оклеивают пленкой с двух сторон, чтобы избежать попадания воздуха и создания вакуума. У систем с плоским портом дренажная трубка не находится в полости раны, а приклеивается к наружной поверхности пленки. Перед этим в пленке необходимо вырезать отверстие диаметром не менее 1 см. Дренажная трубка соединяется с контейнером для сбора экссудата. При создании вакуума повязка сокращается за счет сдавливания губки и уплотняется, герметично охватывая всю раневую поверхность [4].

Показания к использованию вакуум-аспирационной системы. Локальное отрицательное давление положительно сказывается на всех стадиях раневого процесса, что позволяет применять данный метод при открытых травматических повреждениях мягких тканей и костей, термических поражениях, гнойных заболеваниях мягких тканей любых локализаций, остеомиелите, гнойных заболеваниях грудной клетки и брюшной полости [6]. VAC-терапия (V.A.C.® – Vacuum-Assisted Closure) способствует удалению избыточного экссудата из раны и уменьшению отека тканей, увеличению объема микроциркуляторного русла локально в околораневой зоне, ускорению роста грануляционной ткани в ране, уменьшению объема и сложности раневого пространства, подготовке ткани к последующим этапам хирургического лечения [7].

Вакуумную терапию необходимо использовать в комплексе лечебных мероприятий со строго индивидуальной оценкой пользы для конкретного пациента. Регулярная ревизия состояния раны является основным компонентом VAC-терапии и производится с периодичностью раз в трое суток. В раннем периоде критерием эффективности проводимой терапии будет сокращение объема раны (до 15 % за неделю) [8]. Для хронических, длительно существующих ран критерием эффективности является рост грануляций (около 3–5 % в сутки), появление краевой эпителизации [8]. Отсутствие положительных эффектов, рост перифокального воспаления, ухудшение качества экссудата являются показаниями для прекращения VAC-терапии и применения других методов лечения. При этом возвращение к VAC-терапии возможно на более поздних этапах лечения [8].

Использование VAC-терапии возможно не для всех пациентов. Противопоказаниями для ее проведения являются некротическая ткань с образованием струпа в ране, нелеченый остеомиелит, необследованные свищи (в т. ч. кишечные), злокачественные новообразования в области раны, открытые участки сосудов и нервов, кишечных анастомозов или органов в полости раны [9].

VAC-терапию при коагулопатиях следует применять с осторожностью из-за возможных, как и при любой инвазивной манипуляции, осложнений: кровотечений, прогрессирования инфекции, болевого синдрома, врастания губки в ткани, преждевременного слипания раны [9].

VAC-терапия инфицированных ран. При лечении инфицированных ран нельзя применять вакуум-аспирационную терапию в качестве монотерапии. Необходимо дополнять ее адекватной хирургической обработкой раны, оптимальной целенаправленной антибактериальной терапией по программе SKAT (Стратегия контроля антимикробной терапии), более частой сменой повязок для оценки состояния раны (каждые 3 суток) [10]. Вакуумная терапия может сочетаться с комбинацией различных повязок и губок: хорошие результаты демонстрирует применение фенестрированной импрегнированной антибиотиком или серебром повязки [11].

Нередко обширные раны могут быть связаны с глубокими затеками в различные анатомические пространства мягких тканей и полостей. Использование вакуумной терапии значительно улучшает лечение подобных скоплений за счет широкого распределения раневой поверхности. Это позволяет с успехом использовать VAC-терапию при забрюшинных флегмонах, медиастините, послеоперационной эмпиеме плевры. Даже наличие мелких свищей культи бронха и легочной ткани в дне раны не является противопоказанием к проведению вакуумной терапии [12].

VAC-терапия при диабетической стопе. «Диабетическая стопа» – это собирательное понятие для комплекса изменений конечности больного в исходе микро-, макроангиопатии и остеоартропатии, развивающихся на фоне сахарного диабета и проявляющихся в виде гнойно-некротических процессов, длительно незаживающих язв и костно-суставных поражений. Учитывая разнообразие проявлений этого заболевания, у данной категории больных VAC-терапия будет иметь некоторые особенности [13].

VAC-терапия при диабетической стопе и атеросклерозе артерий нижних конечностей может быть начата только после оценки магистрального кровотока в этих сегментах. При необходимости выполнения открытого или эндоваскулярного оперативного вмешательства на сосудистом русле проведение VAC-терапии возможно только после реваскуляризации конечности. В случаях невозможности проведения реваскуляризации допустимо применение VAC-терапии на короткий «испытательный» период для оценки жизнеспособности пораженных тканей. При этом VAC-терапия показывает неожиданные и обнадеживающие результаты, даже когда положительный результат маловероятен [14].

Смена повязок при неинфицированных ранах производится каждые 5 дней ввиду низкой экссудации. Настройки давления должны быть ниже стандартных (-80 мм рт. ст.). В большинстве случаев начальный

период занимает от одной до двух недель, после чего необходимо оценить рану на предмет динамического ухудшения или улучшения [13].

VAC-терапия при хронических трофических язвах. Трофические язвы остаются актуальной проблемой для пациентов, значительно ухудшая качество их жизни. Первой линией лечения при трофических язвах, обусловленных хронической венозной недостаточностью, является компрессионная терапия [15]. Тем не менее VAC-терапия играет существенную роль в лечении инфицированных язв, резистентных к компрессионной терапии, а первичная хирургическая обработка значительно повышает шанс на ее успех. У таких пациентов следует применять VAC-терапию короткими временными периодами, в переменном режиме работы аппарата с давлением -125 мм рт. ст. Перевязка осуществляется раз в 3 дня с последующей оценкой результатов [15, 16].

Язвы с воспалительным компонентом крайне сложно заживают вторичным натяжением. Применение кожного трансплантата часто вызывает его отторжение [16]. Воздействие локального отрицательного давления подготавливает раневое ложе перед закрытием язвенного дефекта, демонстрируя хорошие результаты при наложении вторичных швов, пересадке расщепленных кожных лоскутов, а также при самостоятельном вторичном заживлении. Обычно при длительно незаживающей трофической язве голени рост грануляция появляется после 2 недель VAC-терапии [16].

В комплекс обследования сложных длительно незаживающих язв, кроме ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и ангиографии, должна быть включена биопсия из раны с целью исключения онкологических и ревматологических заболеваний. Пациенты с трофическими язвами, обусловленными проявлением ревматологических заболеваний, в первую очередь должны получать оптимальную терапию по основному заболеванию. Несмотря на длительный прием глюкокортикоидных препаратов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) по поводу основного заболевания, ухудшающих заживление раны, вакуумная терапия демонстрирует хорошие результаты в восстановлении местных репаративных процессов [15, 16].

VAC-терапия при пролежнях. Основными причинами развития пролежней являются отсутствие самостоятельной двигательной активности пациента и ненадлежащий уход за ним. VAC-терапия не может стать заменой ухода за пациентом и остановить прогрессирование декубитальных язв, однако в комбинации с надлежащим уходом ее применение способствует уменьшению размеров пролежня, подготавливая рану к закрытию или уменьшая размер кожного лоскута, необходимого для трансплантации, что, в свою очередь, снижает послеоперационные риски, связанные с приживаемостью расщепленного кожного лоскута. В послеоперационном периоде возможно продолжение VAC-терапии для улучшения перфузии лоскута [17].

Пролежни первой степени не требуют применения VAC-терапии. Их лечение может осуществляться традиционными методами. При прогрессировании до 2–4-й степени VAC-терапию можно использовать как лечение первой линии после первичной хирургической обработки раны, включающей иссечение всех не-

жизнеспособных тканей и очагов остеомиелита (при 4-й стадии). Вакуумная повязка меняется раз в 3–5 дней в зависимости от объема экссудации. Режим работы переменный, давление устанавливается в границах от -80 до -125 мм рт. ст. соответственно объему экссудации [18].

VAC-терапия при гнойных осложнениях после стернотомии. Инфекция раны после стернотомии является серьезным осложнением кардиохирургических операций и сопровождается высокой летальностью в послеоперационном периоде [19]. Без своевременного лечения смертность может достигать 50 % [19]. VAC-терапия способствует сохранению и стабилизации грудины, сокращению сроков проведения искусственной вентиляции легких, облегчает дренирование переднего средостения [19]. Применение локального отрицательного давления у пациентов после стернотомии снижает летальность с 10 до 3,6 % и количество рецидивов гнойно-септических осложнений – с 34 до 8,5 % [19]. Перед наложением VAC-системы на грудную клетку после стернотомии необходимо произвести тщательную санацию гнойного очага, снять фиксаторы грудины. При остеомиелите грудины кость должна быть санирована до здоровых тканей (адапционная резекция), в комплексную терапию должны быть включены антибиотики.

Установка губки возможна только через перфорированную антиадгезивную пленку. Первая установка вакуум-аспирационной системы осуществляется на 48 часов. Режим работы аппарата – постоянный при давлении -125 мм рт. ст. После этого производится смена повязки, оценка состояния раны, результатов бактериологического посева и уровня маркеров воспаления с последующим решением либо о продолжении терапии, либо о дополнительной вторичной хирургической обработке. Дальнейшая смена вакуумной повязки проводится каждые 3 суток. Допускается закрытие раны вторичным натяжением или пластика кожно-мышечным лоскутом. Повторная фиксация грудины после адаптационной резекции чаще всего не требуется [20].

VAC-терапия в абдоминальной хирургии. Вакуумная терапия успешно применяется в лечении перитонита у пациентов с различной этиологией этого заболевания [21]. VAC-терапия сокращает количество проводимых санационных релапаротомий, уменьшает риск развития абдоминального сепсиса, увеличивает выживаемость, снижает процент послеоперационных осложнений (вентральная грыжа, вторичные инфекционные осложнения) [21].

После устранения патогенетического источника перитонита, перед установкой вакуум-аспирационной системы, необходима тщательная санация брюшной полости. Частота смены VAC-повязки чаще всего зависит от течения заболевания (в среднем не реже 48–72 часов). Наиболее эффективные значения давления будут составлять от -100 до -130 мм рт. ст. в постоянном режиме [22]. Уже после первых санаций отмечается положительная динамика, что существенно улучшает прогнозы пациента. После купирования явления перитонита возможно закрытие лапаротомы вторичными швами.

VAC-терапия в лечении инфицированных имплантатов. Несмотря на внедрение современных щадящих методик оперативной техники, а также использование новых синтетических материалов и металлоконструкций (трансплантатов), по-прежнему сохраняется высокий риск инфекционных осложнений после их применения [23, 24]. Особенностью патогенеза инфицированного импланта является образование биопленки, в которой персистируют микроорганизмы [23]. Постоянное механическое удаление бактерий с поверхности раны не позволяет им образовывать микроколонии [23], что препятствует образованию биопленок. Тем самым локальное отрицательное давление успешно борется с важным звеном патогенеза у пациентов с инфицированными сетчатыми имплантами [23].

Вакуумная терапия у пациентов с инфицированными имплантами проводится так же, как и при инфицированных ранах. Наложение вторичных швов стоит производить только после полного закрытия трансплантата грануляциями и при отрицательных бактериальных посевах. Это способствует сокращению сроков заживления раны и позволяет сохранить сетчатый эндопротез, предотвращая рецидив грыж и повторные оперативные вмешательства у этой категории больных [24].

VAC-терапия в лечении пациентов с травматическими повреждениями. В лечении травматических повреждений вакуумной терапии отводится важная роль. Раны в результате травм различаются по типу, локализации, размеру и сложности и требуют междисциплинарного подхода с привлечением профильных хирургов, травматологов, нейрохирургов, комбустиологов и пластических хирургов [25, 26].

VAC-терапия традиционно применяется в лечении открытых переломов с большим дефектом костной и кожно-мышечной ткани после высоко- и низкоэнергетических механических травм. Использование вакуумной терапии способствует снижению риска инфицирования тканей на 80 %, стимулирует рост грануляционной ткани, закрытие обширных ран с обнаженными костно-суставными дефектами [25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мировой опыт применения вакуумной терапии демонстрирует возможность эффективно справляться с гнойно-септическими заболеваниями мягких и костных тканей. VAC-терапия ускоряет деконтаминацию инфицированных ран и установленных в ране имплантов, разрушая биопленки, прикрепленные к раневому ложу, и микроорганизмы с продуцируемыми ими токсинами. Метод локального отрицательного давления сокращает продолжительность фаз течения раневого процесса благодаря стимуляции роста грануляционной ткани и неоваскулогенезу, уменьшению площади раневой поверхности и ускорению закрытия гнойных ран, что делает этот метод наиболее перспективным в лечении больных данной категории.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Гельфанд Б. Р., Кубышкин В. А., Козлов Р. С., Хачатрян Н. Н. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Рос. национал. рек. М. : Изд-во МАИ, 2015. 10 с.
2. Овденко А. Г., Неведов О. Н. Лечение вакуумом: от римской империи до наших дней // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2018. Т. 13, № 3. С. 1159–1178.
3. Papp A. A. Incisional Negative Pressure Therapy Reduces Complications and Costs in Pressure Ulcer Reconstruction // International Wound Journal. 2019. Vol. 2. No. 16. P. 394–400.
4. Huang C., Leavitt T., Bayer L. R., Orgill D. P. Effect of Negative Pressure Wound Therapy on Wound Healing // Current Problems in Surgery. 2014. Vol. 7, No. 51. P. 302–327.
5. Gupta S., Gabriel A., Lantis J., Téot L. Clinical Recommendations and Practical Guide for Negative Pressure Wound Therapy with Instillation // International Wound Journal. 2016. Vol. 2, No. 13. P. 159–174.
6. Yadav S., Rawal G., Baxi M. Vacuum Assisted Closure Technique: A Short Review // The Pan African Medical Journal. 2017. No. 28. P. 246.
7. Wiegand C., White R. Microdeformation in Wound Healing // Wound Repair and Regeneration. 2013. Vol. 6, No. 21. P. 793.
8. Expert Working Group. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-481X.2008.00537.x> (дата обращения: 17.12.2020).
9. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff – Class II Special Controls Guidance Document: Non-powered Suction Apparatus Device Intended for Negative Pressure Wound Therapy. 2010. URL: <https://wayback.archive-it.org/7993/20191213144458/https://www.fda.gov/node/361404> (дата обращения: 17.12.2020).
10. Яковлев С. В., Брико Н. И., Сидоренко С. В., Проценко Д. Н., Стратегия контроля антимикробной терапии при оказании стационарной медицинской помощи. М. : Перо, 2018. С. 21–29.
11. Stinner D. J., Waterman S. M., Masini B. D., Wenke J. C. Silver Dressings Augment the Ability of Negative Pressure Wound Therapy to Reduce Bacteria in a Contaminated Open Fracture Model // The Journal of Trauma. 2011. Vol. 71, P. 147–150.
12. Sziklavari Z., Grosser C., Neu R. Complex Pleural Empyema Can Be Safely Treated with Vacuum-Assisted Closure // Journal of Cardiothoracic Surgery. 2011. Vol. 6, No. 6. P. 130.
13. Everett E., Mathioudakis N. Update on Management of Diabetic Foot Ulcers // Annals of the New York Academy of Sciences. 2018. No. 1411. P. 153–165.
14. Hasan M. Y., Teo R., Nather A. Negative-pressure wound therapy for management of diabetic foot wounds: a review of the mechanism of action, clinical applications, and recent developments. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490797> (дата обращения: 17.12.2020).
15. Оболенский В. Н. Вакуум-ассистированное лечение венозных трофических язв нижних конечностей // Флебология. 2011. № 2. С. 58–63.
16. Beno M., Martin J., Sager P. Vacuum Assisted Closure in Vascular Surgery // Bratislava Medical Journal. 2011. Vol. 5, No. 112. P. 249–252.
17. Dumville J. C., Webster J., Evans D., Land L. Negative pressure wound therapy for treating pressure ulcers. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858>.
1. Gelfand B. R., Kubyskhin V. A., Kozlov R. S., Khachatryan N. N. Khirurgicheskie infektsii kozhi i miagkikh tkanei: Rossiiskie natsionalnye rekomendatsii. Moscow : Izd-vo MAI, 2015. 10 p. (In Russian).
2. Ovdenko A. G., Nefedov O. N. Lechenie vakuumom: ot rimskoi imperii do nashikh dnei // Zdorove – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniia. 2018. Vol. 13, No. 3. P. 1159–1178. (In Russian)
3. Papp A. A. Incisional Negative Pressure Therapy Reduces Complications and Costs in Pressure Ulcer Reconstruction // International Wound Journal. 2019. Vol. 2. No. 16. P. 394–400.
4. Huang C., Leavitt T., Bayer L. R., Orgill D. P. Effect of Negative Pressure Wound Therapy on Wound Healing // Current Problems in Surgery. 2014. Vol. 7, No. 51. P. 302–327.
5. Gupta S., Gabriel A., Lantis J., Téot L. Clinical Recommendations and Practical Guide for Negative Pressure Wound Therapy with Instillation // International Wound Journal. 2016. Vol. 2, No. 13. P. 159–174.
6. Yadav S., Rawal G., Baxi M. Vacuum Assisted Closure Technique: A Short Review // The Pan African Medical Journal. 2017. No. 28. P. 246.
7. Wiegand C., White R. Microdeformation in Wound Healing // Wound Repair and Regeneration. 2013. Vol. 6, No. 21. P. 793.
8. Expert Working Group. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-481X.2008.00537.x> (accessed: 17.12.2020).
9. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff – Class II Special Controls Guidance Document: Non-powered Suction Apparatus Device Intended for Negative Pressure Wound Therapy. 2010. URL: <https://wayback.archive-it.org/7993/20191213144458/https://www.fda.gov/node/361404> (accessed: 17.12.2020).
10. Yakovlev S. V., Briko N. I., Sidorenko S. V., Protsenko D. N. Strategiiia kontroliia antimikrobnai terapii pri okazanii statsionarnoi meditsinskoi pomoshchi. Moscow : Izd-vo Pero, 2018. P. 21–29. (In Russian).
11. Stinner D. J., Waterman S. M., Masini B. D., Wenke J. C. Silver Dressings Augment the Ability of Negative Pressure Wound Therapy to Reduce Bacteria in a Contaminated Open Fracture Model // The Journal of Trauma. 2011. Vol. 71, P. 147–150.
12. Sziklavari Z., Grosser C., Neu R. Complex Pleural Empyema Can Be Safely Treated with Vacuum-Assisted Closure // Journal of Cardiothoracic Surgery. 2011. Vol. 6, No. 6. P. 130.
13. Everett E., Mathioudakis N. Update on Management of Diabetic Foot Ulcers // Annals of the New York Academy of Sciences. 2018. No. 1411. P. 153–165.
14. Hasan M. Y., Teo R., Nather A. Negative-pressure wound therapy for management of diabetic foot wounds: a review of the mechanism of action, clinical applications, and recent developments. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490797> (accessed: 17.12.2020).
15. Obolenskii V. N. Vacuum-Assisted Treatment of Venous Ulcers // Flebologiya. Journal of Venous Disorders. 2011. No. 2. P. 58–63. (In Russian).
16. Beno M., Martin J., Sager P. Vacuum Assisted Closure in Vascular Surgery // Bratislava Medical Journal. 2011. Vol. 5, No. 112. P. 249–252.
17. Dumville J. C., Webster J., Evans D., Land L. Negative pressure wound therapy for treating pressure ulcers. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858>.

- CD011278.pub2/full?cookiesEnabled (дата обращения: 20.02.2021).
18. Andrianasolo J., Ferry T., Boucher F. et al. Pressure Ulcer-Related Pelvic Osteomyelitis: Evaluation of a Two-Stage Surgical Strategy (Debridement, Negative Pressure Therapy and Flap Coverage) with Prolonged Antimicrobial Therapy // *BioMed Central Infectious Diseases*. 2018. Vol. 1, No. 18. P. 166.
 19. Fleck T., Fleck M. Negative Pressure Wound Therapy for the Treatment of Sternal Wound Infections after Cardiac Surgery // *International Wound Journal*. 2014. Vol. 3, No. 11. P. 240–245.
 20. Nickl S., Steindl J., Langthaler D. et al. First Experiences with Incisional Negative Pressure Wound Therapy in a High-Risk Poststernotomy Patient Population Treated with Pectoralis Major Muscle Flap for Deep Sternal Wound Infection // *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2018. Vol. 1, No. 34. P. 1–7.
 21. Wang Z., Bai M., Long X., Zhao R., Wang X. Negative Pressure Wound Therapy for Patients With Complex Abdominal Wounds // *Wounds*. 2017. Vol. 7, No. 29. P. 202–208
 22. Cirocchi R., Birindelli A., Biffl W. L. et al. What is the Effectiveness of the Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) in Patients Treated with Open Abdomen Technique? A Systematic Review and Meta-Analysis // *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2016. Vol. 81, No. 3. P. 575–584.
 23. Nobaek S., Rogmark P., Petersson U. Negative Pressure Wound Therapy for Treatment of Mesh Infection after Abdominal Surgery: Long-Term Results and Patient-Reported Outcome // *Scandinavian Journal of Surgery*. 2017. Vol. 4, No. 106. P. 285–293.
 24. Baharestani M. M., Gabriel, A. Use of Negative Pressure Wound Therapy in the Management of Infected Abdominal Wounds Containing Mesh: an Analysis of Outcomes // *International Wound Journal*. 2011. Vol. 2, No. 8. P. 118–125.
 25. Bao T., Han F., Xu F., Yang Y., Shu X., Chen K., Qi B., Wei S., Yu A. Papineau Technique Combined with Vacuum-Assisted Closure for Open Tibial Fractures: Clinical Outcomes at Five Years // *International Orthopaedics*. 2017. Vol. 11, No. 41. P. 2389–2396.
 26. Blum M. L., Esser M., Richardson M., Paul E., Rosenfeldt F. L. Negative pressure Wound Therapy Reduces Deep Infection Rate in Open Tibial Fractures // *Journal Orthopaedics Trauma*. 2012. Vol. 9, No. 26. P. 499–505.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стойко Юрий Михайлович – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии, главный хирург, Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

E-mail: ystoyko@mail.ru

Левчук Александр Львович – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии, советник дирекции по хирургии, Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

E-mail: talisman157@yandex.ru

Сысоев Олег Юрьевич – аспирант кафедры хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии, Институт усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

E-mail: spirit1093@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Yuri M. Stoiko – Honoured Science Worker of the Russian Federation, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Surgery Department with the Course of Traumatology, Orthopedics and Surgical Endocrinology, Surgeon-in-Chief, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: ystoyko@mail.ru

Aleksandr L. Levchuk – Honoured Doctor of the Russian Federation, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Surgery Department with the Course of Traumatology, Orthopedics and Surgical Endocrinology, Chief Adviser on Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: talisman157@yandex.ru

Oleg Yu. Sysoev – Postgraduate, Surgery Department with the Course of Traumatology, Orthopedics and Surgical Endocrinology, Extension Course Institute for Medical Practitioners, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: spirit1093@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

В. А. Головки, В. В. Мещеряков

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – провести анализ научной литературы, посвященной особенностям этиологии, патогенеза, диагностики бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста и подходам к базисной терапии заболевания. **Материал и методы.** Изучены публикации зарубежных и отечественных авторов, обзоры рандомизированных контролируемых исследований из различных источников в базах данных PubMed, КиберЛенинка, eLIBRARY.RU. Глубина поиска – 10 лет. Поиск проведен по следующим ключевым словам: бронхиальная астма, этиология, патогенез, диагностика, лечение, дети. **Результаты.** Астма в указанных возрастных пределах является формирующимся заболеванием и для своевременной диагностики требует переоценки симптомов при динамическом наблюдении за ребенком с целью выявления наиболее значимых предикторов болезни. Возрастные ограничения на использование длительно действующих бронхолитиков, анти-IgE-терапии, аллергоспецифической иммунотерапии усложняют лечение астмы в этом возрасте. Перспективным направлением оптимизации базисной терапии астмы у детей раннего и дошкольного возраста является исследование возможности включения в комплекс патогенетического лечения иммуномодулирующих препаратов при вирус-индуцированной астме, применения пролонгированных бронхолитиков (в первую очередь, тиотропиума бромида) в младшем возрасте, а также пролонгированного применения короткодействующих бронхолитиков совместно с ингаляционными стероидами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, этиология, патогенез, диагностика, лечение, дети.

Шифр специальности: 14.01.08 Педиатрия.

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

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий во всем мире фиксируется рост распространенности аллергических болезней, обусловленный как воздействием экологически неблагоприятных факторов окружающей среды, изменениями социально-экономической

обстановки, так и улучшением диагностики таких заболеваний. Среди этой группы патологии наибольший интерес с научной и практической точек зрения вызывает бронхиальная астма (БА) – одно из самых частых хронических заболеваний бронхолегочной системы.

FEATURES OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN OF EARLY AND PRESCHOOL AGE

V. A. Golovko, V. V. Meshcheryakov

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to analyze the scientific literature on etiology, pathogenesis, diagnosis of bronchial asthma in children of early and preschool age, as well as approaches to the basic therapy of the disease. **Material and methods.** Publications of foreign and Russian authors, reviews of randomized controlled trials from various sources of scientific literature, including PubMed, CyberLeninka, and eLIBRARY.RU are studied. The search depth is ten years. The literature search is conducted using the following keywords: bronchial asthma, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, children. **Results.** Within these age ranges, asthma is an emerging disease. Therefore, timely diagnosis requires a reassessment of symptoms during dynamic observation of the child to identify the most significant predictors of the disease. Age restrictions on the use of long-acting bronchodilators, anti-IgE therapy, and allergy-specific immunotherapy complicate the implementation of basic asthma therapy. A promising direction for optimizing the basic therapy of asthma in children of early and preschool age is to study the possibility of including immunomodulatory drugs in the complex of pathogenetic treatment for virus-induced asthma, the use of prolonged bronchodilators (primarily tiotropium bromide) at a young age, as well as the prolonged use of short-acting bronchodilators together with inhaled steroids.

Keywords: bronchial asthma, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, children.

Code: 14.01.08 Pediatrics.

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

В настоящее время отмечается омоложение контингента лиц, болеющих БА, при этом темпы роста заболеваемости у детей выше, чем у взрослого населения [1].

В соответствии с современной терминологией, БА – это мультифакторное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и диагностируется по респираторным симптомам свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди или кашля, варьируемым по длительности и интенсивности, в сочетании с обратимой обструкцией дыхательных путей [1–3].

БА распространена во всех возрастных группах, характеризуется высокими темпами распространения, особенно в странах с низким социально-экономическим уровнем жизни населения, и является глобальной проблемой здравоохранения. Кроме значительных затрат на лечение и профилактику, БА часто становится причиной смерти больных, в том числе детей младшей возрастной группы [3]. Диагностика БА в раннем возрасте затруднена в связи с особенностями ее формирования и течения у пациентов этой когорты [4]. Не случайно, постановка этого диагноза у детей 5 лет и младше, согласно программному документу GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики) 2020 г., сопряжена с объективными сложностями и требует тщательной дифференциальной диагностики [3].

Астма в данной возрастной группе характеризуется комплексом этиологических и патогенетических особенностей, которые не могут не определять, в свою очередь, и подходы к ее диагностике и терапии [1–5]. Невозможность применения в этом возрасте для базисного лечения БА комбинированных препаратов (КП), включающих длительно действующие бета-агонисты (ДДБА) и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), определяет необходимость поиска альтернативных решений. Проблемной в терапии БА в этом возрасте является и техническая сложность выполнения ингаляций – основного пути доставки препаратов как для базисной, так и для неотложной терапии [1–3].

Все это определяет актуальность обзора научных публикаций об особенностях этиологии, патогенеза, диагностики БА у детей раннего и дошкольного возраста и критического анализа существующих подходов к базисной терапии, а также возможных направлений оптимизации лечебно-диагностических подходов в этой возрастной когорте пациентов.

Цель – провести анализ научной литературы, посвященной особенностям этиологии, патогенеза, диагностики БА у детей раннего и дошкольного возраста, и подходов к базисной терапии заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены публикации зарубежных и отечественных авторов, обзоры рандомизированных контролируемых исследований в базах данных PubMed, КиберЛенинка, eLIBRARY.RU и др. Глубина поиска – 10 лет. Поиск проведен по следующим ключевым словам: бронхиальная астма, этиология, патогенез, диагностика, лечение, дети.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Этиологические и патогенетические особенности БА у детей раннего и дошкольного возраста. Наиболее важной среди внешних причин БА, по мнению большинства авторов, является атопия – персон-

альная или семейная тенденция продуцировать иммуноглобулин E (IgE) в ответ на низкие дозы аллергенов и развивать типичные симптомы БА, риноконъюнктивита и дерматита/экземы [1–3].

В соответствии с данной парадигмой БА является следствием патоморфоза ряда нозологических форм, патогенетически опосредованных через гиперпродукцию IgE и реализуемых у генетически предрасположенных лиц [4, 6–11]. По современным данным, частота случаев обострений БА, связанных с пищевой аллергией, составляет 21,39 %. Также стоит отметить, что атопическая БА с пищевой зависимостью имеет склонность к раннему дебюту (в возрасте до 3 лет) и формированию на фоне атопического дерматита (АД) [11]. Наряду с этим, с точки зрения этиологии и патогенеза аллергический ринит (АР) и БА схожи. Важен тот факт, что фоновый АР является фактором повышенного риска формирования БА и уровень контроля течения АР напрямую влияет на уровень контроля над БА у детей [10]. На основании данной взаимосвязи нозологических форм обосновано предположение о процессе формирования БА – сменяющих и дополняющих друг друга аллергических заболеваниях (концепция «атопического марша»), – которое подтверждается рядом исследований и указывает на большую распространенность АД и АР у детей ранней и дошкольной возрастной группы и большую частоту встречаемости БА у подростков и лиц старшего возраста. В результате вопрос ранней элиминации и качественного контроля над АД и АР напрямую влияет на прогноз, тяжесть течения и риск снижения контроля БА в старшем возрасте [11].

Наряду с атопической природой БА у детей данной возрастной группы, причиной возникновения и провокации обострений заболевания служит высокая распространенность рекуррентных вирусных инфекций [5, 12]. У большинства детей раннего и дошкольного возраста острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), наряду с аллергенами, провоцирует обострение БА. Также имеются отличия в структуре вирусных триггеров: наиболее часто обострение БА вызывают штаммы риновируса, вируса гриппа, коронавируса, в меньшей степени – штаммы парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, аденовируса [12].

Существует корреляция (особенно четко прослеживаемая в детском возрасте) между сезонным подъемом заболеваемости ОРВИ и частотой госпитализаций в связи с обострением БА. Кроме того, установлена связь между летальными обострениями астмы и ОРВИ [12, 13].

Частота встречаемости ОРВИ как причины обострений БА объясняется рядом анатомо-физиологических особенностей органов дыхания у детей раннего и дошкольного возраста: относительно меньший просвет бронхов, чем у детей старших возрастных групп, особенности местного иммунитета (снижение уровня секреторного IgA, низкая барьерная функция слизистых дыхательных путей, особенности работы Т-лимфоидной системы) [13].

Патогенетической особенностью БА у детей раннего и дошкольного возраста является наличие бронхиальной гиперреактивности (БГР), появление которой в дебюте астмы обусловлено, в первую очередь, повторными бронхитами вирусной этиологии, что

отражает формирование «шокового органа» для реализации аллергического воспаления у ребенка с атопической предрасположенностью (т. е. процесса формирования БА). В дальнейшем БГР поддерживается и хронически протекающим аллергическим воспалением в слизистой бронхов [4].

Немаловажным фактором формирования БА и провокации ее обострений у детей раннего и дошкольного возраста является пассивное курение [2, 3, 14]. Влияние табачного дыма характеризуется повреждающим действием продуктов горения на эпителий бронхов, стимулированием продукции провоспалительных факторов, формированием БГР и вторичным снижением резистентности барьерных сред; приводит к усилению воздействий на стенку бронха респираторных вирусов и аллергенов [14].

Особенности подходов к диагностике БА у детей раннего и дошкольного возраста. Недостаточно изученным остается вопрос ранней диагностики БА у детей в данной возрастной группе, поскольку вследствие отсутствия или малой распространенности современных специфических методов диагностики БА в этом возрасте диагноз выставляется с запозданием в 3 года и более, что неблагоприятно влияет на прогноз и исход этого заболевания [4, 8].

Чаще всего БА в данной возрастной группе приходится дифференцировать с острым обструктивным бронхитом вирусной этиологии. Однотипность клинических и инструментальных проявлений бронхообструктивного синдрома (БОС) при этих нозологиях затрудняет их дифференциальную диагностику. Учитывая, что формирование БА в ее дебюте связано с повторными обструктивными бронхитами, важно своевременно установить диагноз «астма», так как инерционность подхода к диагностике может приводить к отсроченному назначению базисной терапии и ухудшению прогноза заболевания [5]. Несмотря на небольшие различия между данными нозологическими формами, большая частота рецидивов БОС (3 и более в течение календарного года) и сохранение признаков БГР в «светлом промежутке» между его рецидивами являются достоверными предикторами формирования БА [4, 15].

Немаловажным предиктором формирования БА у детей раннего и дошкольного возраста является наследственность – отягощенность как по аллергическим заболеваниям в целом, так и по БА в частности [1–3]. Не стоит забывать и о раннем формировании сопутствующих аллергических заболеваний – АД и АР как предикторов БА – и их сохранении в старшем возрасте в качестве фактора, отягощающего ее течение [4, 8, 10].

Важно упомянуть также ряд факторов, которые являются статистически значимыми предикторами формирования БА у детей в данной возрастной группе: высокий индекс массы тела, отягощенность перинатального периода, антигенная нагрузка матери во время беременности, раннее введение смешанного и/или искусственного вскармливания, кесарево сечение [15].

Для систематизации клинических проявлений у детей с повторными рецидивами БОС в качестве обобщающего диагностического теста, учитывающего все указанные выше предикторы, может быть использован удобный и простой в использовании индекс риска астмы – API (Asthma Prediction Index) [3, 16].

Преобладание в абсолютном большинстве случаев в раннем и дошкольном возрасте атопической БА требует объективного подтверждения наличия атопии у ребенка с рецидивами БОС. В структуре аллергологического обследования в указанном возрасте преобладают методики *in vitro*. На первом этапе рекомендуется определять общий IgE, а при повышенном его уровне для оценки спектра имеющейся сенсибилизации – специфические IgE [1–3].

В диагностике БА и ее мониторинге важным является установление функционального диагноза [1–3]. Наиболее распространенные и стандартизированные методы исследования функций внешнего дыхания (ФВД) – спирометрия и пикфлоуметрия – непригодны для детей раннего и дошкольного возраста вследствие объективных сложностей выполнения ими дыхательных маневров [3]. Альтернативными для применения в указанном возрасте могут быть методы исследования ФВД, которые выполняются при спокойном дыхании пациента, например компьютерная бронхофонография (КБФГ) [17]. Разработан критерий наличия скрытого бронхоспазма по данным КБФГ (увеличение акустической работы дыхания (АКРД) в высокочастотном спектре более 0,2 мкДж) [17]. Доказана возможность использования КБФГ для проведения бронхолатационного теста, при этом установлено пороговое значение обратимости бронхиальной обструкции – снижение АКРД в высокочастотном спектре более чем на 50 % по отношению к исходному показателю [6]. Основной задачей на данном этапе является более широкое внедрение методики в педиатрическую практику.

Неотъемлемой частью диагностики является определение уровня контроля БА: контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая. При этом наряду с клиническими критериями контролируемости широко применяется тест по контролю над астмой – Asthma Control Test (ACT). Особенностью применения ACT-теста в раннем и дошкольном возрасте является его версия из 7 вопросов для родителей ребенка [1–3].

Анализ современных подходов к базисной терапии БА у детей раннего и дошкольного возраста. БА как хроническое воспалительное заболевание преимущественно аллергической природы требует длительного патогенетического (базисного) лечения. Основной целью базисной терапии БА является достижение контролируемого течения заболевания, которое обеспечивается подавлением хронического воспаления в бронхиальном дереве [1–3]. Воспалительный процесс в бронхах персистирует и оказывает неблагоприятное воздействие на качество жизни пациента не только в период обострения заболевания, но и в фазе ремиссии, вследствие чего необходимо пролонгированное применение противовоспалительных препаратов для профилактики обострений БА [1–3].

В соответствии с современными принципами принят «ступенчатый» подход к медикаментозному лечению БА в зависимости от степени ее тяжести, суть которого в увеличении или уменьшении объема терапии по результатам оценки уровня контроля над заболеванием [1–3].

У детей 5 лет и младше используется 4-ступенчатый, начиная с 6 лет – 5-ступенчатый подход к базисной терапии [3]. В качестве противовоспалительных средств для базисной терапии БА в возрасте 5 лет

и младше GINA рекомендует использовать ИГКС, блокаторы лейкотриеновых рецепторов [3], а Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» – еще и кромоны [1].

Основными базисными средствами у детей раннего и дошкольного возраста являются ИГКС, причем преимущество отдается микрометризованному будесониду – суспензии для небулизации или дозированному аэрозольному ингалятору (ДАИ). ИГКС в рекомендуемых дозах обладают выраженным противовоспалительным действием, хорошо переносятся и считаются безопасными препаратами [2, 3]. Назначение препаратов данной фармакологической группы показано всем больным с персистирующим течением БА на всех ступенях терапии [1–3]. Еще одним положительным эффектом ИГКС является их способность повышать экспрессию β_2 -адренорецепторов и чувствительность к бета-2-адреномиметикам гладкой мускулатуры бронхов [18].

Из блокаторов лейкотриеновых рецепторов детям с 2-летнего возраста разрешен к применению Монтелукаст в качестве монотерапии или в сочетании с ИГКС, преимуществом которого является его энтеральное введение, исключающее применение специальных средств доставки лекарственного средства и необходимость специального обучения персонала и родителей [19]. При этом большинство авторов считают ИГКС более эффективными по сравнению с Монтелукастом [20, 21]. Основной противовоспалительный эффект ИГКС основан на их способности ингибировать фосфолипазу A2, т. е. препятствовать деструкции клеточной мембраны, а значит, выбросу внутриклеточных медиаторов из мастоцитов и эозинофилов и образованию лейкотриенов, простагландинов и тромбоксана из арахидоновой кислоты [18, 20]. Механизм действия блокаторов лейкотриеновых рецепторов более узкий – они препятствуют активации соответствующих рецепторов. Монтелукаст применяется только при легких формах БА в случаях вирус-индуцированной астмы, при пассивном курении, клинических симптомах БГР и в сочетании с АР [1–3, 19]. Имеются сведения о большем эффекте при сочетании низких доз ИГКС с Монтелукастом [1–3].

В GINA отсутствуют рекомендации по использованию в качестве базисных средств препаратов кромоглициевой кислоты в связи с их низкой эффективностью [3], однако в Национальной программе Кромогликат натрия и Недокромил натрия описаны для применения при легкой астме как альтернатива блокаторам лейкотриеновых рецепторов и низким дозам ИГКС. При этом подчеркивается, что стартовая терапия должна включать ИГКС с последующим возможным переходом на кромоны [1]. Механизм действия кромонов основан на способности предупреждать развитие ранней фазы аллергического ответа посредством угнетения процесса секреции медиаторов аллергии из эффекторных клеток, однако для воздействия на БГР необходим курс продолжительностью не менее 1,5–2 месяцев по 1–2 ингаляции 3–4 раза в день [18].

Несмотря на выраженное противовоспалительное действие, препараты группы ИГКС напрямую не воздействуют на обратимость бронхиальной обструкции (ОБО), которая является неотъемлемым компонентом патогенеза БА [3]. По этой причине для успешного контроля за течением БА у детей с доказанной ОБО необ-

ходимо вводить ДДБА [1–3]. Поэтому особенностью базисной терапии БА у детей 4 лет и старше является включение в схему ступенчатого лечения при среднетяжелой и тяжелой форме заболевания ДДБА в сочетании с ИГКС в составе КП, что составляет основу комбинированной противовоспалительной терапии [18]. С 4 лет разрешен к применению КП «Флутиказона пропионат + Салметерол»; с 6 лет – «Будесонид + Формотерол». Комбинации «Флутиказона фуорат + Вилантерол», «Мометазона фуорат + Формотерол» – только с 12 лет. С 6 лет альтернативным вариантом комбинированной терапии является сочетание длительно действующего М-холинолитика тиопропиума бромида с ИГКС [3]. Следует отметить, что применение ДДБА в рамках монотерапии не рекомендуется вследствие повышения риска летальности [1–3].

Таким образом, в настоящее время возможность использования комбинированной базисной терапии на основе КП у детей младше 4 лет ограничена, проблема комбинированной терапии БА в раннем возрасте остается открытой. Частые обострения на фоне высоких доз ИГКС могут быть основанием для включения в состав базисного лечения на определенный период короткодействующих бронхолитиков (Сальбутамол, Ипратропия бромид или «Фенотерол + Ипратропия бромид»). Можно ли считать такую комбинацию альтернативой комбинированной базисной терапии? Наиболее вероятным в дальнейшем является расширение возрастного спектра применения тиотропиума бромида в сторону младшего возраста в сочетании с ИГКС [22].

Вследствие невозможности достижения полной кооперации при выполнении дыхательного маневра в раннем и дошкольном возрасте основными средствами доставки препаратов базисной терапии являются небулайзерные ингаляции или ДАИ со спейсером (лучше с маской и клапанным механизмом) [1–3].

Вариантом базисной терапии у детей с тяжелой БА является анти-IgE-терапия на 5-й ступени лечения. В основе действия данной группы препаратов лежит их способность связываться с IgE и предотвращать его взаимодействие с высокоаффинными рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов, снижая таким образом концентрацию свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций [1, 2, 18]. В настоящее время в педиатрической практике применяется Омализумаб, который показывает выраженную эффективность у групп детей с изначальной гипериммуноглобулинемией E [1–3]. Данная группа препаратов хорошо зарекомендовала себя на практике, но имеет возрастные ограничения (возраст старше 6 лет) [1–3].

Частая встречаемость вирус-индуцированной астмы в когорте детей раннего и дошкольного возраста определяет необходимость разработки мероприятий по профилактике ОРВИ, вплоть до включения в комплекс базисной терапии иммуномодулирующих препаратов. Так, убедительно доказана эффективность препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4+, INF γ и гистамину, что позволяет уменьшить число спровоцированных ОРВИ обострений БА и повысить в целом уровень контроля над заболеванием [23].

К патогенетической терапии БА относят и аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ), которая

не исключает назначения противовоспалительных препаратов базисной терапии, а является ее возможным компонентом. АСИТ показана детям с 5-летнего возраста с легкой и среднетяжелой БА, с доказанной IgE-зависимой астмой и выявленной сенсibilizацией к определенным видам аллергенов. Обязательным условием АСИТ является достигнутое фармакотерапией контролируемое состояние. Существуют различные методы АСИТ, отличающиеся по способу введения лечебного аллергена: подкожный, пероральный, сублингвальный [1, 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, БА у детей раннего и дошкольного возраста характеризуется как этиопатогенетическими особенностями, так и своеобразием подходов к диагностике и базисной терапии заболевания.

Преобладание в структуре триггеров пищевых аллергенов и частая встречаемость вирус-индуцированных обострений БА определяют специфическую направленность элиминационных мероприятий – исключение из рациона облигатных пищевых аллергенов и ограничение контактов для профилактики ОРВИ. Для детей первого года жизни наиболее актуальным является использование в их питании при невозможности грудного вскармливания адаптированных смесей с глубоким гидролизом коровьего белка – основного пищевого аллергена младенцев.

В этом возрасте концепция БА как формирующегося заболевания определяет особенности его первичной диагностики – необходимость пересмотра критериев БА (API-индекс) ввиду возможного эффекта «накопления» предикторов болезни при наблюдении за ребенком в динамике. Наибольшее значение имеет сочетание частых (более 3 раз в год) эпизодов БОС с неблагоприятной наследственностью по атопии/БА, наличием у ребенка АД/АР, сохранением клинических признаков БГР в «светлом» промежутке между эпизодами БОС.

Для исследования ФВД у детей раннего и дошкольного возраста следует использовать не требующие выполнения форсированного выдоха методы, одним из которых является КБФГ. Данный метод применим не только для оценки проходимости бронхиального дерева, но и для диагностики наличия и степени ОБО.

Осуществление базисной терапии БА у детей раннего и дошкольного возраста сопряжено с рядом ограничений: использование КП (ИГКС + ДДБА) возможно только с 4 лет, Тиотропиума бромид – с 6 лет, анти-IgE-терапии – после 6 лет, АСИТ – с 5 лет. Основными базисными средствами в этом возрасте являются ИГКС и антилейкотриеновые препараты, причем последние в качестве монотерапии значительно уступают ИГКС по эффективности.

Основными средствами доставки ингаляционных препаратов в этом возрасте являются компрессорный небулайзер и спейсер, требующие для достижения необходимой кооперации обучения и активного участия персонала и родителей.

Перспективным направлением оптимизации базисной терапии БА у детей раннего и дошкольного возраста является исследование возможности включения в комплекс патогенетического лечения иммуномодулирующих препаратов при вирус-индуцированной астме, расширения возрастного спектра применения пролонгированных бронхолитиков (в первую очередь – тиотропиума бромида) в сторону младшего возраста, а также рассмотрение вопроса пролонгированного применения короткодействующих бронхолитиков совместно с ИГКС как альтернативы КП при неэффективности монотерапии высокими дозами ИГКС.

Также требует изучения вопрос разработки объективного критерия (в т. ч. функционального) необходимости осуществления комбинированной базисной терапии БА у детей раннего и дошкольного возраста или возможности перевода их на противовоспалительную монотерапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика : национал. программа. 5-е изд., перераб. и доп. М. : Оригинал-макет, 2017. 160 с.
2. Бронхиальная астма у детей : федер. клинич. рек. М.: Союз педиатров России : Рос. ассоциация иммунологов и клинич. иммунологов, 2017. 72 с.
3. Global Initiative for Asthma. URL: www.ginasthma.org/ (дата обращения: 21.05.2021).
4. Мещеряков В. В., Маренко Е. Ю., Макаренко А. М. Клинические особенности и закономерности дебюта бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. 2012. № 4. С. 40–44.
5. Федоров И. А., Рыбакова О. Г. Ранняя диагностика бронхиальной астмы у детей младшего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит // Вестн. СМУС74. 2017. № 3. С. 1–6.
6. Добрынина О. Д., Мещеряков В. В. Оптимизация ранней диагностики бронхиальной астмы у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2016. № 4. С. 235–236.
7. Балаболкин И. И., Булгакова В. А. Бронхиальная астма у детей. М. : Мед. информ. агентство, 2015. 144 с.

REFERENCES

1. Bronkhialnaia astma u detei. Strategiiia lecheniia i profilaktika : natsional. programma. 5-e izd., pererab. i dop. Moscow : Original-maket, 2017. 160 p. (In Russian).
2. Bronkhialnaia astma u detei : feder. klinich. rek. Moscow: Soiuz pediatrov Rossii : Ros. assotsiatsiia immunologov i klinich. immunologov, 2017. 72 p. (In Russian).
3. Global Initiative for Asthma. URL: www.ginasthma.org/ (accessed: 21.05.2021).
4. Meshcheriakov V. V., Marenko E. Yu., Makarenko A. M. Klinicheskie osobennosti i zakonomernosti debiuta bronkhialnoi astmy u detei // Pulmonologiya. 2012. No. 4. P. 40–44. (In Russian).
5. Fedorov I. A., Rybakova O. G. Ranniia diagnostika bronkhialnoi astmy u detei mladshogo vozrasta, perenesshikh ostryyi obstruktivnyi bronkhitis // Vestn. SMUS74. 2017. No. 3. P. 1–6. (In Russian).
6. Dobrynina O. D., Meshcheriakov V. V. Optimizatsiia rannei diagnostiki bronkhialnoi astmy u detei // Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2016. No. 4. P. 235–236. (In Russian).
7. Balabolkin I. I., Bulgakova V. A. Bronkhialnaia astma u detei. Moscow : Med. inform. agentstvo, 2015. 144 p. (In Russian).

8. Самигуллина Н. В., Файзуллина Р. М. Основные предикторы формирования бронхиальной астмы у детей // Фундамент. исслед. 2013. № 7. С. 170–173.
9. Гурина О. П., Блинов А. Е., Варламова О. Н., Деметьева Е. А., Степанова А. А., Блинов Г. А. Иммуитет и атопия: особенности у детей. СПб. : Медицина: теория и практика, 2019. 233–240 с.
10. Файзуллина Р. М., Тихонова Р. З. Аллергический ринит как фактор формирования бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. Consilium Medicum (прил. к журн.) 2017. № 1. С. 89–92.
11. Минаева Н. В., Девятков Е. А. Аллергическая заболеваемость у пациентов разных возрастных групп // Пермский мед. журн. 2019. № 2. С. 68–74.
12. Старостина Л. С. Острая респираторная вирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. Consilium Medicum (прил. к журн.). 2017. № 3. С. 59–63.
13. Шабалов Н. П. Детские болезни. СПб. : Питер, 2019. 227–230 с.
14. Ненасева Н. М. Курение и бронхиальная астма // Астма и аллергия. 2013. № 1. С. 2–5.
15. Добрынина О. Д., Мещеряков В. В., Павлов С. И., Микшина В. С. Прогнозирование риска формирования бронхиальной астмы у детей в возрасте 5 лет и младше // Медицина. 2017. № 3. С. 23–37.
16. Петрова Ю. В., Картышева Ю. В., Королева Д. Р. Валидизация предиктивного индекса астмы (API) в российской популяции: данные пилотного исследования // РМЖ. Мед. обозрение. 2019. № 2. С. 124–132.
17. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла / под ред. Н. А. Геппе, В. С. Малышева. М. : Медиа Сфера, 2016. 108 с.
18. Герасимова Н. Г., Балыкова Л. А., Чашина Т. Е., Васькова Н. А. Современные подходы к базисной терапии бронхиальной астмы у детей // Практич. медицина. 2011. № 3. С. 132–135 с.
19. Новик Г. А., Халаева Е. Г. Современные подходы к базисной терапии бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Роль и место антилейкотриеновых препаратов // Лечащий врач. 2015. № 12. URL: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436360> (дата обращения: 26.05.2021).
20. Szeffler S. J., Carlsson L. G., Uryniak T., Baker J. W. Budesonide Inhalation Suspension Versus Montelukast in Children Aged 2 to 4 Years with Mild Persistent Asthma // J Allergy Clin Immunol Pract. 2013. Vol. 1, No. 1. P. 58–64.
21. Переверзев А. П., Зырянов С. К., Ушкалова Е. А., Чельцов В. В. Терапия бронхиальной астмы у детей: ингаляционные глюкокортикостероиды vs антагонисты лейкотриеновых рецепторов : обзор лит. // Consilium Medicum. 2018. № 20. С. 40–44.
22. Колосова Н. Г., Геппе Н. А., Шахназарова М. Д. Место антихолинэргических препаратов длительного действия в терапии бронхиальной астмы у детей // Вопр. практич. педиатрии. 2019. № 14. С. 68–72.
23. Сабитов А. У., Маракулина А. В. Превентивные меры воздействия на рекуррентные респираторные инфекции у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Практич. медицина. 2020. № 4. С. 40–44.
8. Samigullina N. V., Faizullina R. M. Osnovnye prediktory formirovaniia bronkhialnoi astmy u detei // Fundament. issled. 2013. No. 7. P. 170–173. (In Russian).
9. Gurina O. P., Blinov A. E., Varlamova O. N., Dementeva E. A., Stepanova A. A., Blinov G. A. Immunitet i atopiia: osobennosti u detei. Saint Petersburg : Meditsina: teoriia i praktika, 2019. P. 233–240. (In Russian).
10. Faizullina R. M., Tikhonova R. Z. Allergicheskii rinit kak faktor formirovaniia bronkhialnoi astmy u detei // Pediatriia. Consilium Medicum (pril. k zhurn.). 2017. No. 1. P. 89–92. (In Russian).
11. Minaeva N. V., Deviatkov E. A. Allergicheskaiia zaboлеваemost u patsientov raznykh voзрастnykh grupp // Permskii med. zhurn. 2019. No. 2. P. 68–74. (In Russian).
12. Starostina L. S. Ostraia respiratornaia virusnaia infektsiia u detei s bronkhialnoi astmoi // Pediatriia. Consilium Medicum (pril. k zhurn.). 2017. No. 3. P. 59–63. (In Russian).
13. Shabalov N. P. Detskie bolezni. Saint Petersburg: Piter, 2019. P. 227–230. (In Russian).
14. Nenasheva N. M. Kurenii i bronkhialnaia astma // Astma i allergiia. 2013. No. 1. P. 2–5. (In Russian).
15. Dobrynina O. D., Meshcheriakov V. V., Pavlov S. I., Mikshina V. S. Prognozirovaniie riska formirovaniia bronkhialnoi astmy u detei v voзрастe 5 let i mladshe // Meditsina. 2017. No. 3. P. 23–37. (In Russian).
16. Petrova Yu. V., Kartysheva Yu. V., Koroleva D. R. Validizatsiia prediktivnogo indeksa astmy (API) v rossiiskoi populiatsii: dannye pilotnogo issledovaniia // RMZh. Med. obozrenie. 2019. No. 2. P. 124–132. (In Russian).
17. Kompiuternaia bronkhofonografiia respiratornogo tsikla / Ed. by N. A. Geppe, V. S. Malyshev. Moscow : Media Sfera, 2016. 108 p. (In Russian).
18. Gerasimova N. G., Balykova L. A., Chashina T. E., Vaskova N. A. Sovremennyye podkhody k bazisnoi terapii bronkhialnoi astmy u detei // Praktich. meditsina. 2011. No. 3. P. 132–135 p. (In Russian).
19. Novik G. A., Khalaeva E. G. Sovremennyye podkhody k bazisnoi terapii bronkhialnoi astmy u detei rannego voзрастa. Rol i mesto antileikotrienovykh preparatov // Lechashchii vrach. 2015. No. 12. URL: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436360> (accessed: 26.05.2021). (In Russian).
20. Szeffler S. J., Carlsson L. G., Uryniak T., Baker J. W. Budesonide Inhalation Suspension Versus Montelukast in Children Aged 2 to 4 Years with Mild Persistent Asthma // J Allergy Clin Immunol Pract. 2013. Vol.1. No. 1. P. 58–64.
21. Pereverzev A. P., Zyrianov S. K., Ushkalova E. A., Cheltsov V. V. Terapiia bronkhialnoi astmy u detei: ingaliatsionnye gliukokortikosteroidy vs antagonisty leukotrienovykh retseptorov : obzor lit. // Consilium Medicum. 2018. No. 3. P. 40–44. (In Russian).
22. Kolosova N. G., Geppe N. A., Shakhnazarova M. D. Mesto antikholinergicheskikh preparatov dlitelnogo deistviia v terapii bronkhialnoi astmy u detei // Vopr. praktich. pediatrii. 2019. No. 3. P. 68–72. (In Russian).
23. Sabitov A. U., Marakulina A. V. Preventivnyie mery voздеistviia na rekurrentnyie respiratornyie infektsii u detei doshkolnogo voзрастa s bronkhialnoi astmoi // Praktich. meditsina. 2020. No. 4. P. 40–44. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Головко Владимир Андреевич – аспирант кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: golovko_va@surgu.edu.ru

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

E-mail: maryvitaly@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir A. Golovko – Postgraduate, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: golovko_va@surgu.edu.ru

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

E-mail: maryvitaly@yandex.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В. В. Дарвин¹, А. Я. Ильканич¹, А. В. Сатинов²,
М. Г. Рыжиков², А. В. Оганян², А. Н. Брюхов², П. Н. Колмаков³

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Нижневартовская окружная клиническая больница, Нижневартовск, Россия

³ Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

Цель – изучение структуры больных с острыми кровотечениями из верхних отделов пищеварительного тракта. **Материал и методы.** Проанализированы причины острых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у 1 299 пациентов, пролеченных стационарно в течение 2018–2020 гг. в Нижневартовской окружной больнице Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. **Результаты.** Данная патология составила 18,5 % от общего числа острых хирургических патологий у пациентов, поступивших в экстренном порядке в хирургический стационар. Средний возраст больных – $53 \pm 14,3$ года; 72,3 % госпитализированных – мужчины. Установлено, что доля кровотечений язвенного генеза достигает 48,7 %, реже причинами кровотечений являются: эрозивные поражения слизистой желудочно-кишечного тракта – 27,6 %, синдром Маллори – Вейсса – 8,3 %, варикозно-расширенные вены пищевода и желудка – 7,6 %, неоплазии – 6,7 %, ангиодисплазии – 1,1 %. У 33,7 % пациентов при первичной эзофагогастродуоденоскопии выявлено продолжающееся кровотечение. Предварительное промывание желудка и седация позволили повысить информативность первичной эзофагогастродуоденоскопии до 93,7 %.

Ключевые слова: кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, язвенные кровотечения, синдром Маллори – Вейсса, варикозное расширение вен пищевода и желудка, неоплазия, эрозивные поражения слизистой.

Шифр специальности: 14.01.17 Хирургия.

Автор для переписки: Ильканич Андрей Яношевич, e-mail: ailkanich@yandex.ru

FEATURES OF PATIENTS' PROFILE WITH ACUTE BLEEDING FROM THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT

V. V. Darvin¹, A. Ya. Ilkanich¹, A. V. Satinov²,
M. G. Ryzhikov², A. V. Oganian², A. N. Bryukhov², P. N. Kolmakov³

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital, Nizhnevartovsk, Russia

³ Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

The study aims to investigate the patients' profile with acute bleeding from the upper gastrointestinal tract. **Material and methods.** The causes of upper gastrointestinal bleeding in 1,299 patients treated in Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra, Russia, during 2018–2020 are analyzed. **Results.** This pathology accounted for 18.5% of the total number of patients with acute surgical pathology who were admitted urgently to a surgical unit. The average age of the patients was 53 ± 14.3 years, and 72.3% of those hospitalized are men. It was found that the proportion of peptic ulcer bleeding reaches 48.7%, less often the causes of bleeding are erosive lesions of the gastrointestinal mucosa (27.6%), Mallory–Weiss syndrome (8.3%), esophageal and gastric varices (7.6%), neoplasia (6.7%), angiodysplasia (1.1%). In 33.7% of patients with primary esophagogastroduodenoscopy, prolonged bleeding was revealed. Preliminary gastric lavage and sedation made it possible to increase the information content of primary esophagogastroduodenoscopy to 93.7%.

Keywords: upper gastrointestinal bleeding, peptic ulcer bleeding, Mallory–Weiss syndrome, esophageal and gastric varices, neoplasia, erosive lesions of the gastrointestinal mucosa.

Code: 14.01.17 Surgery.

Corresponding Author: Andrey Ya. Ilkanich, e-mail: ailkanich@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) определяется как внутрипросветное кровотечение, источник которого располагается проксимальнее связки Трейтца. Оно может быть проявлением или осложнением ряда заболеваний пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) и органов гепатобилиарной системы [1].

Острые кровотечения из верхних отделов ЖКТ представляют собой значительную медицинскую и экономическую проблему, составляя от 37 до 172 случаев неотложных госпитализаций в год на 100 000 тысяч взрослого населения, с уровнем 30-дневной смертности от 3 до 33,5 % [2–7].

Острые пищеводно-гастроудоденальные кровотечения принято делить на варикозные и неварикозные. Кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка – частое осложнение цирротического поражения печени с риском развития от 5 до 15 % в год, существенно повышающее уровень смертности в данной группе. Госпитальная смертность пациента с первичным эпизодом кровотечения из варикозных вен пищевода или желудка составляет 30 %, а годовая смертность – 60 %. Риск летального исхода максимален в течение первой недели после кровотечения и медленно снижается в течение следующих шести недель. После первичного эпизода кровотечения существует 70 %-й риск рецидива [8–10].

Структурно кровотечения, не связанные с портальной гипертензией, состоят из геморрагий язвенного генеза (с локализацией в желудке, ДПК или анастомозе), неязвенной этиологии и неоплазий [11–12].

Кровотечения язвенной этиологии составляют 26–59 % от всех острых кровотечений верхних отделов ЖКТ, из них, по данным отечественных источников, 10–30 % – из острых гастроудоденальных язв [13–20].

Наиболее частыми причинами кровотечений неязвенной этиологии являются:

- эрозивные поражения слизистой пищевода (4–12 %), желудка или двенадцатиперстной кишки (7–28 %);
- синдром Маллори – Вейсса (7–12 %), язва Дьюлафуа или другие сосудистые повреждения – гемобилия, ангиодисплазия, эктазия вен антрального отдела желудка (GAVE-синдром), сосудисто-кишечные фистулы (2–8 %);
- злокачественные неоплазии верхних отделов ЖКТ (4–6 %).

У 2–11 % пациентов не удается определить причину геморрагии [4, 21–22].

Возраст пациентов с наиболее высоким риском кровотечений из верхних отделов ЖКТ – от 41 года до 65 лет. В развивающихся странах высокому риску подвержено работоспособное население, в развитых – лица пожилого возраста (старше 60 лет) [23–26].

На структуру кровотечений из верхних отделов ЖКТ влияют климатические, экономические, социальные и медицинские факторы, поэтому целесообразность изучения структуры этой патологии (этиология, эпидемиология острых желудочно-кишечных кровотечений) обусловлена ее влиянием на планирование материальных ресурсов и проведение профилактических мероприятий для улучшения результатов лечения этой категории больных, в связи с чем анализ региональной структуры кровотечений из верхних отделов ЖКТ является актуальной темой научного исследования.

Цель – изучение структуры больных с острыми кровотечениями из верхних отделов пищеваритель-

ного тракта, пролеченных стационарно в Нижневартовской окружной больнице Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное сплошное когортное исследование – анализ 1 299 случаев острых кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта. Критерии включения: остро развившиеся пищеводно-гастроудоденальные кровотечения у лиц обоего пола старше 17 лет, пролеченных в стационаре Нижневартовской окружной клинической больницы в 2018–2020 гг.

В отечественной практике отсутствуют рекомендации по лечению кровотечений из верхних отделов ЖКТ, поэтому объем оказания медицинской помощи поступившим в стационар пациентам соответствовал Национальным клиническим рекомендациям Российского общества хирургов по лечению больных с язвенными гастроудоденальными кровотечениями [27]. При поступлении в стационар каждый пациент давал информированное добровольное согласие (ИДС) на медицинское вмешательство, а перед обследованием – ИДС на эндоскопическое исследование и оперативное лечение. При невозможности оформления согласия из-за тяжелого состояния пациента решение о проведении вмешательств принимал консилиум трех врачей.

Эндоскопическое исследование проводили с использованием видеогастроскопов PENTAX EG29-i10 с терапевтическими инструментальными каналами 3,2 мм на видеопроцессорах EPK-i7010 и Pentax EPK-i5000, что позволяло выполнять фото- и видеофиксацию исследования.

При постоянной инсуффляции эндоскопист достигал кардиального отдела желудка, преодолевал привратник и проводил аппарат до восходящего отдела ДПК. Луковицу ДПК осматривали дважды – на входе и на выходе. Особое внимание уделяли тщательной визуализации задней стенки, так как патологические процессы в данной области из-за особенностей анатомического строения при поверхностном осмотре часто незаметны. При извлечении гастроскопа производили ретрофлексию аппарата (маневр J) и осматривали угол желудка, кардиальный отдел и дно желудка. Исследование продолжалось до установления источника геморрагии или четкой уверенности эндоскописта в отсутствии признаков кровотечения.

При комплаенсе со стороны пациента проведение ЭГДС не требует седации. Показанием для дополнительной седации являлось психомоторное возбуждение на фоне приема алкоголя, особенности личностных характеристик, а также негативный опыт эндоскопических исследований в прошлом у 67 (5,2 %) пациентов. Полученный опыт указывает, что седация пациента благотворно влияет на качество диагностики и скорость проведения исследования.

При описании ЭГДС использовалась минимальная стандартная терминология гастроинтестинальной эндоскопии версии 3.0, принятая Всемирной организацией эндоскопии пищеварительной системы (Organisation Mondiale d'Endoscopie Digestive – OMED) [28].

Поскольку видеогастроскопия (ВГС) у данной группы пациентов носила экстренный характер, основное внимание при описании протокола эндоскопического исследования было направлено на описание источника кровотечения и состояние гемостаза. Все находки, не связанные с кровотечением, были рекомендо-

ны к тщательному эндоскопическому исследованию в плановом порядке.

Статистический анализ исследования проведен с использованием программы Microsoft Excel 2013. Структура видов кровотечений представлена в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из общего числа госпитализированных с острой хирургической патологией (7 016), поступивших в стационар в экстренном порядке, случаи кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта установлены у 1 299 (18,5 %) пациентов. Большая часть больных с этой патологией – лица трудоспособного возраста, из них 939 (72,3 %) – мужчины. Средний возраст пациентов составил $53 \pm 14,3$ года со следующим распределением: молодой возраст (18–44 лет) – 429 (33 %) больных, средний (44–60 лет) – 462 (35,6 %); пожилой (60–75 лет) – 315 (24,2 %); старческий (75–90 лет) – 96 (7,2 %).

1 089 (83,8 %) пациентов с признаками кровотечения из верхних отделов ЖКТ доставлены скорой помощью, 210 (16,2 %) – обратились самостоятельно. Время от момента заболевания до поступления в стационар: до суток – 382 (29,4 %) пациента, от 1 до 3 суток – 612 (47,1 %), более 3 суток – 305 (23,5 %) больных.

1 052 (81 %) пациентам перед проведением первичной ЭГДС выполнено промывание желудка через

зонд с целью удаления пищевых масс и сгустков крови из просвета ЖКТ. У 986 (93,7 %) госпитализированных был выявлен источник кровотечения при первичном обследовании. У 66 (6,3 %) не удалось достоверно визуализировать причину геморрагии в связи с ограничением визуализации, связанным с наличием в просвете ЖКТ пищевых масс. Данным пациентам проводилось повторное эндоскопическое исследование в течение 6–12 часов после первичной ЭГДС. У всех пациентов данной группы отсутствовали клинические признаки, характерные для средней или тяжелой степени кровотечения; эндоскопически были выявлены эрозивные гастриты тела желудка.

247 (19 %) пациентов отказались от промывания желудка, у 27 (10,9 %) из отказавшихся от процедуры не удалось достоверно установить источник кровотечения при первичном эндоскопическом осмотре, поэтому пациентам проведено промывание желудка через зонд и повторное эндоскопическое исследование с выявлением источника геморрагии.

Проведенный анализ лечения пациентов с острыми кровотечениями из верхних отделов пищеварительного тракта позволил установить кровотечения язвенного происхождения – у 48,7 %; кровотечения, связанные с портальной гипертензией, – у 7,6 %; кровотечения, вызванные прочими причинами, – у 43,7 % пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Структура кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Причина кровотечения	Число пациентов (абс.)	Число пациентов (%)
Язвенные поражения	633	48,7
Портальная гипертензия	99	7,6
Прочие причины	567	43,7

В группе язвенных кровотечений хронические язвы составили 75,4 %, симптоматические – 24,6 %. Наиболее часто отмечалось кровотечение из язвенных дефектов, локализующихся в желудке – 50,1 %, ДПК – 42,8 %, пищеводе (язвенные дефекты, локализу-

ющиеся выше Z-линии) – 3,3 % и в области гастроэнтеноанастомозов – 2,9 % (табл. 2). У 0,9 % больных отмечено сочетанное кровотечение из язв желудка и ДПК. Множественные язвы диагностированы у 20,8 % пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Локализация язвенных дефектов

Локализация язвенных дефектов	%	Кол-во пациентов
Желудок	50,1	317
Двенадцатиперстная кишка	42,8	271
Пищевод (выше Z-линии)	3,3	21
Зона гастроэнтеноанастомозов	2,9	18

При желудочной локализации язвенные дефекты визуализировались: в антральном отделе – у 41,1 % больных; по малой кривизне – у 36,1 %; в кардиальном отделе – у 18,1 %; по большой кривизне – у 4,7 % пациентов (табл. 3). В луковице ДПК язвы располагались:

по передней стенке – у 51 % больных; задней стенке – у 25,6 %; верхней стенке – у 13,6 %; нижней стенке – у 9,8 % пациентов (табл. 4). Продолжающееся кровотечение диагностировалось у 32,7 %, состоявшееся – у 67,3 % госпитализированных.

Таблица 3

Локализация язвенных дефектов в желудке

Локализация	Кол-во пациентов	%
Антральный отдел	132	41,1
По малой кривизне	116	36,1
Кардиальный отдел	58	18,1
По большой кривизне	15	4,7

Таблица 4

Локализация язвенных дефектов в двенадцатиперстной кишке

Локализация	Кол-во пациентов	%
Передняя стенка	139	51
Задняя стенка	70	25,6
Верхняя стенка	37	13,6
Нижняя стенка	27	9,8

У 0,9 % больных отмечалось сочетанное кровотечение из язв желудка и ДПК. Множественные язвы диагностированы у 20,8 % пациентов; кровотечения, связанные с эрозивным поражением слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК, – у 27,6 % больных.

Было отмечено, что эрозивные поражения пищевода, желудка и ДПК хорошо поддаются консервативному лечению, имеют благополучное течение и не имеют склонности к рецидивированию. Продолжающееся кровотечение было диагностировано у 35,3 %, состоявшееся – у 64,7 % больных.

Эндоскопически выявленные случаи синдрома Маллори – Вейсса (8,3 %) описывали по локализации, расположению по стенкам пищевода, размерам дефектов и их количеству, состоянию гемостаза:

- локализация: пищеводно-желудочный переход – у 65 %, пищевод – у 26,8 %, кардиальный отдел желудка – у 8,2 % пациентов (табл. 5);
- расположение дефекта: правая стенка (в области малой кривизны желудка) – у 48,1 %, задняя стенка – у 28,7 %, левая – у 13 %, передняя – у 10,2 % пациентов (табл. 6).

Таблица 5

Локализация дефекта при синдроме Маллори – Вейсса

Локализация дефекта	Кол-во пациентов	%
Пищеводно-желудочный переход	70	65
Пищевод	27	26,8
Кардиальный отдел желудка	9	8,2

Таблица 6

Расположение дефекта по стенкам пищевода при синдроме Маллори – Вейсса

Расположение дефекта	Кол-во пациентов	%
Правая стенка (в области малой кривизны желудка)	52	48,1
Задняя стенка	31	28,7
Левая стенка	14	13
Передняя стенка	11	10,2

Продолжающееся кровотечение диагностировано у 41 (38 %) пациента, у 67 (62 %) больных визуализировались признаки состоявшегося гемостаза: фиксированный сгусток крови, дефект слизистой, покрытый солянокислым гематином или фибрином.

У 7,6 % пациентов кровотечения отнесены к группе кровотечений из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка (табл. 7). При кровотечениях из ВРВ оценивали степень варикозного расширения вен пищевода и желудка по классификации N. Soehendra и K. Binmoeller и локализацию варикозных вен желудка – по классификации Sarin. У пациентов с состоявшимся кровотечением оценивали наличие телеангиозктазий и гематоцистных пятен как предикторов рецидивной геморрагии. У 47 (47,5 %) пациентов при первичной диагностике было выявle-

но продолжающееся кровотечение, у 52 (52,5 %) – состоявшееся.

У 6,7 % пациентов кровотечения связаны с неопластическими процессами (табл. 7). При кровотечениях из неоплазий пищевода, желудка и ДПК наблюдали: состоявшееся кровотечение – у 71 (82 %); диффузное из образования – у 12 (13,4 %); струйное при распаде опухоли – у 4 (4,6 %) пациентов.

Ангиодисплазии были представлены интрамуральными артериовенозными мальформациями (болезнь Дъелафуа), требовали повторных эндоскопических исследований для выявления на пике кровотечения, но имели доброкачественный характер течения и хорошо поддавались эндоскопическому лечению.

Общая структура острых кровотечений верхних отделов ЖКТ в зависимости от этиологии представлена в табл. 7.

Таблица 7

Общая структура острых кровотечений верхних отделов
желудочно-кишечного тракта

Этиология	Количество
Кровотечения язвенного генеза	633 (48,7 %)
Эрозивный гастрит/дуоденит	210 (16,1 %)
Эрозивный эзофагит	150 (11,5 %)
Синдром Маллори – Вейсса	108 (8,30 %)
Варикозно-расширенные вены	99 (7,60 %)
Неоплазии	87 (6,70 %)
Ангиодисплазии	12 (1,10 %)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта составили 18,5 % от общего числа острых хирургических патологий у пациентов, поступающих в стационар в экстренном порядке. Высокий показатель кровотечений язвенного генеза в общей структуре острой хирургической патологии целесообразно учитывать для планирования материальных ресурсов медицинских учреждений, повышения эффективности результатов лечения этой категории больных, а также профилактики язвенной болезни в целях предотвращения этого распространенного и опасного осложнения заболевания и исключения его рецидивов.

2. У больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта доля кро-

вотечений язвенного генеза достигает 48,7 %, реже причинами кровотечений являются: эрозивный гастрит/дуоденит (16,1 %), эрозивный эзофагит (11,5 %), синдром Маллори – Вейсса (8,30 %), варикозно-расширенные вены пищевода при портальной гипертензии (7,60 %), неоплазии (6,70 %), ангиодисплазии (1,10 %).

3. Наиболее эффективным методом первичной диагностики является ЭГДС, которая в сочетании с предварительным промыванием желудка и седацией позволяет выявить источник кровотечения при первичном осмотре в 93,7 % случаев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nelms D. W., Pelaez C. A. The Acute Upper Gastrointestinal Bleed // *Surg Clin North Am.* 2018. Vol. 98, No. 5. P. 1047–1057. DOI 10.1016/j.suc.2018.05.004.2018.
2. Moledina S. M., Komba E. Risk Factors for Mortality among Patients Admitted with Upper Gastrointestinal Bleeding at a Tertiary Hospital: A Prospective Cohort Study // *BMC Gastroenterology.* 2017. Vol. 17, No. 1. P. 165.
3. Patel V., Nicastro J. Upper Gastrointestinal Bleeding // *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* 2019. Vol. 33, No. 1. P. 42–44.
4. Stanley A. J., Laine L. Management of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding // *BMJ.* 2019. Vol. 364, P. 1536.
5. Rosenstock S. J., Møller M. H., Larsson H. et al. Improving Quality of Care in Peptic Ulcer Bleeding: Nationwide Cohort Study of 13,498 Consecutive Patients in the Danish Clinical Register of Emergency Surgery // *American Journal of Gastroenterology.* 2013. Vol. 108, No. 9. P. 1449–1457.
6. Hearnshaw S. A., Logan R. F., Lowe D. et al. Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in the UK: Patient Characteristics, Diagnoses and Outcomes in the 2007 UK Audit // *Gut.* 2011. Vol. 60, No. 10. P. 1327–1335.
7. Miilunpohja S., Jyrkkä J., Kärkkäinen J. M. et al. Long-term Mortality and Causes of Death in Endoscopically Verified Upper Gastrointestinal Bleeding: Comparison of Bleeding Patients and Population Controls // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2017. Vol. 52, No. 11. P. 1211–1218.
8. El-Tawil A. M. Trends on Gastrointestinal Bleeding and Mortality: Where are We Standing? // *WJG.* 2012. Vol. 18, No. 11. P. 1154.
9. Tayyem O., Bilal M., Samuel R., Merwat S. K. Evaluation and Management of Variceal Bleeding // *Disease-a-Month.* 2018. Vol. 64, No. 7. P. 312–320.
10. Haq I., Tripathi D. Recent Advances in the Management of Variceal Bleeding // *Gastroenterology Report.* 2017. Vol. 5, No. 2. P. 113–126.
11. Гостищев В. К., Евсеев М. А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 397 с.
12. Targownik L. E., Nabalamba A. Trends in Management and Outcomes of Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: 1993–2003 // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2006. Vol. 4, No. 12. P. 1459–1466.
13. Тимен Л. Я., Трубицина И. Е., Чикунова Б. З. и др. Геморрагический шок. Особенности эндоскопического гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях: патоморфологическое, экспериментальное и клиническое исследование // *Medical consultation.* 2003. Т. 39, № 2. С. 3–19.
14. Гостищев В. К., Евсеев М. А. Эндоскопический гемостаз и прогнозирование рецидивной геморрагии при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях // *Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии : руководство.* 2008. С. 129–175.
15. Панцырев Ю. М., Михалев А. И., Федоров Е. Д. Хирургическое лечение прободных и кровоточащих гастродуоденальных язв // *Хирургия.* 2003. № 3. С. 43–49.
16. Сацукевич В. Н., Сацукевич Д. В. Острые желудочно-кишечные кровотечения из хронических гастродуоденальных язв // *Кремлевская медицина.* 2000. Т. 2. С. 49–53.
17. Короткевич А. Г., Антонов Ю. А., Лобыкин Ф. И. и др. Сравнительная оценка эндоскопического гемостаза при состоявшемся язвенном кровотечении // *Эндоскопическая хирургия.* 2004. № 4. С. 41–44.

REFERENCES

1. Nelms D. W., Pelaez C. A. The Acute Upper Gastrointestinal Bleed // *Surg Clin North Am.* 2018. Vol. 98, No. 5. P. 1047–1057. DOI 10.1016/j.suc.2018.05.004.2018.
2. Moledina S. M., Komba E. Risk Factors for Mortality among Patients Admitted with Upper Gastrointestinal Bleeding at a Tertiary Hospital: A Prospective Cohort Study // *BMC Gastroenterology.* 2017. Vol. 17, No. 1. P. 165.
3. Patel V., Nicastro J. Upper Gastrointestinal Bleeding // *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* 2019. Vol. 33, No. 1. P. 42–44.
4. Stanley A. J., Laine L. Management of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding // *BMJ.* 2019. Vol. 364, P. 1536.
5. Rosenstock S. J., Møller M. H., Larsson H. et al. Improving Quality of Care in Peptic Ulcer Bleeding: Nationwide Cohort Study of 13,498 Consecutive Patients in the Danish Clinical Register of Emergency Surgery // *American Journal of Gastroenterology.* 2013. Vol. 108, No. 9. P. 1449–1457.
6. Hearnshaw S. A., Logan R. F., Lowe D. et al. Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in the UK: Patient Characteristics, Diagnoses and Outcomes in the 2007 UK Audit // *Gut.* 2011. Vol. 60, No. 10. P. 1327–1335.
7. Miilunpohja S., Jyrkkä J., Kärkkäinen J. M. et al. Long-term Mortality and Causes of Death in Endoscopically Verified Upper Gastrointestinal Bleeding: Comparison of Bleeding Patients and Population Controls // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2017. Vol. 52, No. 11. P. 1211–1218.
8. El-Tawil A. M. Trends on Gastrointestinal Bleeding and Mortality: Where are We Standing? // *WJG.* 2012. Vol. 18, No. 11. P. 1154.
9. Tayyem O., Bilal M., Samuel R., Merwat S. K. Evaluation and Management of Variceal Bleeding // *Disease-a-Month.* 2018. Vol. 64, No. 7. P. 312–320.
10. Haq I., Tripathi D. Recent Advances in the Management of Variceal Bleeding // *Gastroenterology Report.* 2017. Vol. 5, No. 2. P. 113–126.
11. Gostishchev V. K., Evseev M. A. *Gastroduodenalnye krvotечения iazvennoi etiologii.* Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 397 p. (In Russian).
12. Targownik L. E., Nabalamba A. Trends in Management and Outcomes of Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: 1993–2003 // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2006. Vol. 4, No. 12. P. 1459–1466.
13. Timen L. Ya., Trubitsina I. E., Chikunova B. Z. et al. *Gemorragicheskii shok. Osobennosti endoskopicheskogo gemostaza pri iazvennykh gastroduodenalnykh krvotечeniakh: patomorfologicheskoe, eksperimentalnoe i klinicheskoe issledovanie* // *Medical consultation.* 2003. Vol. 39, No. 2. P. 3–19. (In Russian).
14. Gostishchev V. K., Evseev M. A. *Endoskopicheskii gemostaz i prognozirovanie retsidivnoi gemorragii pri ostrykh gastroduodenalnykh iazvennykh krvotечeniakh* // *Gastroduodenalnye krvotечения iazvennoi etiologii: rukovodstvo.* 2008. P. 129–175. (In Russian).
15. Pantsyrev Yu. M., Mikhalev A. I., Fedorov E. D. *Khirurgicheskoe lechenie probodnykh i krvotochashchikh gastroduodenalnykh iazv* // *Khirurgiia.* 2003. No. 3. P. 43–49. (In Russian).
16. Satsukevich V. N., Satsukevich D. V. *Ostrye zheludochno-kishchnye krvotечения iz khronicheskikh gastroduodenalnykh iazv* // *Kremlevskaia meditsina.* 2000. Vol. 2. P. 49–53. (In Russian).
17. Korotkevich A. G., Antonov Yu. A., Lobykin F. I. et al. *Sravnitelnaia otsenka endoskopicheskogo gemostaza pri sostoiavshemsia iazvennom krvotечenii* //

18. Ogasawara N., Mizuno M., Masui R. et al. Predictive Factors for Intractability to Endoscopic Hemostasis in the Treatment of Bleeding Gastroduodenal Peptic Ulcers in Japanese Patients // *Clinical Endoscopy*. 2014. Vol. 47, No. 2. P. 162.
19. Sung J. Current Management of Peptic Ulcer Bleeding // *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2006. Vol. 3, No. 1. P. 24–32.
20. Вербицкий В. Г. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение) : дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1999. 309 с.
21. Barkun A. N., Almadi M., Kuipers E. J. et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations from the International Consensus Group // *Annals of Internal Medicine*. 2019. Vol. 171, No. 11. P. 805–822.
22. Samuel R., Bilal M., Tayyem O., Guturu P. Evaluation and Management of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding // *Disease-a-Month*. 2018. Vol. 64, No. 7. P. 333–343.
23. Mohammad S., Chandio B., Shaikh A., Soomro A. A., Rizwan A. Endoscopic Findings in Patients Presenting with Upper Gastrointestinal Bleeding // *Cureus*. 2019. Vol. 11, No. 3.
24. Daniş N., Tekin F., Akarca U. S. et al. Changing patterns of Upper Gastrointestinal Bleeding Over 23 Years in Turkey // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 30, No. 10. P. 877.
25. Zaltman C., Souza H. S., Castro M. E. et al. Upper Gastrointestinal Bleeding in a Brazilian Hospital: A Retrospective Study of Endoscopic Records // *Arquivos de Gastroenterologia*. 2002. T. 39, №. 2. P. 74–80.
26. Steinfeld B., Scott J., Vilander G. et al. The Role of Lean Process Improvement in Implementation of Evidence-Based Practices in Behavioral Health Care // *The Journal of Behavioral Health Services & Research*. 2015. Vol. 42, No. 4. P. 504–518.
27. Язвенные гастроудоденальные кровотечения: клинич. рекомендации. URL: https://www.mrckb.ru/files/yazvennye_gastroduodenalnye_krovotecheniya.PDF (дата обращения: 25.04.2021).
28. Субботин А. М., Кузин М. Н., Ефимова Е. И., Мухин А. С. Стандартизация эндоскопической терминологии. Оформление протокола диагностической эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии (на основе МСТ 3.0 гастроинтестинальной эндоскопии). Нижний Новгород, 2016. 112 с.
- Endoskopicheskaia khirurgiia. 2004. No. 4. P. 41–44. (In Russian).
18. Ogasawara N., Mizuno M., Masui R. et al. Predictive Factors for Intractability to Endoscopic Hemostasis in the Treatment of Bleeding Gastroduodenal Peptic Ulcers in Japanese Patients // *Clinical Endoscopy*. 2014. Vol. 47, No. 2. P. 162.
19. Sung J. Current Management of Peptic Ulcer Bleeding // *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2006. Vol. 3, No. 1. P. 24–32.
20. Verbitskii V. G. Zheludochno-kishechnye krvotecheniia iazvennoi etiologii (patogenezi, diagnostika, lechenie) : Doctoral Dissertation (Medicine). Saint Petersburg, 1999. 309 p. (In Russian).
21. Barkun A. N., Almadi M., Kuipers E. J. et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations from the International Consensus Group // *Annals of Internal Medicine*. 2019. Vol. 171, No. 11. P. 805–822.
22. Samuel R., Bilal M., Tayyem O., Guturu P. Evaluation and Management of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding // *Disease-a-Month*. 2018. Vol. 64, No. 7. P. 333–343.
23. Mohammad S., Chandio B., Shaikh A., Soomro A. A., Rizwan A. Endoscopic Findings in Patients Presenting with Upper Gastrointestinal Bleeding // *Cureus*. 2019. Vol. 11, No. 3.
24. Daniş N., Tekin F., Akarca U. S. et al. Changing patterns of Upper Gastrointestinal Bleeding Over 23 Years in Turkey // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 30, No. 10. P. 877.
25. Zaltman C., Souza H. S., Castro M. E. et al. Upper Gastrointestinal Bleeding in a Brazilian Hospital: A Retrospective Study of Endoscopic Records // *Arquivos de Gastroenterologia*. 2002. T. 39, №. 2. P. 74–80.
26. Steinfeld B., Scott J., Vilander G. et al. The Role of Lean Process Improvement in Implementation of Evidence-Based Practices in Behavioral Health Care // *The Journal of Behavioral Health Services & Research*. 2015. Vol. 42, No. 4. P. 504–518.
27. Yazvennye gastroduodenalnye krvotecheniia : klinich. rekomendatsii. URL: https://www.mrckb.ru/files/yazvennye_gastroduodenalnye_krovotecheniya.PDF (accessed: 25.04.2021). (In Russian).
28. Subbotin A. M., Kuzin M. N., Efimova E. I., Mukhin A. S. Standartizatsiia endoskopicheskoi terminologii. Ofornlenie protokola diagnosticheskoi ezofagogastroduodenoskopii i kolonoskopii (na osnove MST 3.0 gastrointestinalnoi endoskopii). Nizhnii Novgorod, 2016. 112 p. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дарвин Владимир Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: dvv@mf.surgu.ru

Ильканич Андрей Яношевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: ailkanich@yandex.ru

Сатинов Алексей Владимирович – главный врач, врач-хирург, Нижневартовская окружная клиническая больница, Нижневартовск, Россия.

Рыжиков Михаил Григорьевич – заведующий эндоскопическим отделением, врач-эндоскопист, Нижневартовская окружная клиническая больница, Нижневартовск, Россия.

E-mail: orcchief@yandex.ru

Оганян Армен Валерьевич – врач-эндоскопист, Нижневартовская окружная клиническая больница, Нижневартовск, Россия; аспирант кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: niak1994@mail.ru

Брюхов Андрей Николаевич – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по экспертизе временной нетрудоспособности, врач – анестезиолог-реаниматолог, Нижневартовская окружная клиническая больница, Нижневартовск, Россия.

E-mail: bannv1@yandex.ru

Колмаков Павел Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, врач-эндоскопист, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Darvin – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: dvv@mf.surgu.ru

Andrey Ya. Ilkanich – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Professor of the Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: ailkanich@yandex.ru

Aleksey V. Satinov – Chief Medical Officer, Surgeon, Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital, Nizhnevartovsk, Russia.

Mikhail G. Ryzhikov – Endoscopist, Head, Endoscopy Department, Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital, Nizhnevartovsk, Russia.

E-mail: orcchief@yandex.ru

Armen V. Oganian – Endoscopist, Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital, Nizhnevartovsk, Russia; Postgraduate, Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: niak1994@mail.ru

Andrei N. Bryukhov – Candidate of Sciences (Medicine), Deputy Chief Medical Officer for Temporary Incapacity to Work Expertize, Anaesthesiologist-reanimatologist, Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital, Nizhnevartovsk, Russia.

E-mail: bannv1@yandex.ru

Pavel N. Kolmakov – Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Endoscopist, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ (РТУТЬ, СВИНЕЦ) НА ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ

Д. В. Байбуз¹, М. Б. Иванов², Н. Н. Рухляда³, Р. А. Шахалиев⁴, Е. А. Зубакина²,
Н. Б. Иваненко², Н. В. Куликова¹, П. Д. Байбуз⁴

¹ Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-клинический центр токсикологии им. академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Цель – определить возможную взаимосвязь содержания свинца и ртути в крови и потерь беременности на ранних сроках у женщин, проживающих в районе с высоким антропогенным загрязнением. **Материал и методы.** На базе консультативно-диагностической поликлиники Научно-клинического центра токсикологии им. акад. С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России в период с 2017 по 2019 г. были получены для анализа методом случайной выборки образцы проб крови 67 женщин, разделенных на 2 группы. У 22 пациенток из исследуемой группы установлена неразвивающаяся беременность, у 45 беременных из контрольной группы – благоприятный исход беременности. **Результаты.** При оценке уровня ртути у беременных в исследуемой группе медиана показателя составила 0,925 мкг/л (IQR 0,640–1,55 мкг/л), а в группе контроля – 0,990 мкг/л (IQR 0,69–1,28 мкг/л), статистически значимых различий между группами не выявлено. При оценке уровня свинца медиана показателя в исследуемой группе составила 80,0 мкг/мл (IQR 76,2–97,2 мкг/мл), в группе контроля – 76,4 мкг/мл (IQR 69, –82,6 мкг/мл). Различия показателей были статистически значимы ($p = 0,024$).

Ключевые слова: ранние потери беременности, невынашивание, биомониторинг, тяжелые металлы, ртуть, свинец, кровь, атомно-абсорбционная спектрометрия.

Шифр специальности: 14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Байбуз Дмитрий Васильевич, e-mail: baybooz@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивное здоровье женщин, проживающих в промышленных районах, является объектом исследований во многих странах мира, в том числе из-за проблемы невынашивания беременности. Доказано, что высокий уровень загрязнения окружающей среды токсичными химическими веществами отрицательно сказывается на репродуктивном здоровье и здоровье развития еще до зачатия и внутриутробного периода, оказывает глубокое и продолжительное воздействие на здоровье на протяжении всей жизни женщины, включая беременность [1–2]. Среди многих факторов, влияющих на неблагоприятные исходы беременности, особую роль играет повышенное содержание в крови соединений ртути и свинца [3].

Неорганический свинец может всасываться через кишечный тракт (при приеме внутрь) или легкие (при вдыхании). После попадания в кровь свинец связывается с эритроцитами и распространяется по мягким тканям, мозгу и скелету, может проникать через плаценту. Условия, способствующие ускорению костного обмена (гипертиреоз и грудное вскармливание), могут привести к высвобождению свинца и повышению его содержания в крови [4–5]. Нормальные показатели свинца в крови здоровых людей обычно не превышают 50 мкг/л [6].

Высокое содержание свинца в крови матери увеличивает риск самопроизвольного аборта, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) [7–10]. Согласно некоторым исследованиям уровень свинца в крови напрямую коррелирует с риском гипертензивных осложнений беременности, включая преэклампсию. Метаанализ 11 исследований более 6 000 женщин показал, что концентрация свинца в крови беременных женщин является значимым фактором риска развития преэклампсии, причем его увеличение на 1 мкг/дл связано с повышением вероятности развития преэклампсии на 1,6 % [11].

О воздействии свинца на беременность и последующие когнитивные нарушения у потомства имеются противоречивые сведения. Исследование D. Bellinger и др. [12] установлено наибольшее влияние в I триместре беременности. Напротив, L. Schnaas и др. [13] представили данные о наибольшем влиянии на исходы беременности в III триместре. Имеются сообщения об изменениях в метилировании ДНК у детей после пренатального воздействия свинца [14–15], хотя механизм его действия до конца не изучен.

Путь попадания ртути в организм человека зависит от ее формы. Метилртуть, которая содержится в рыбе или загрязненных пищевых продуктах, – самая распространенная форма органической ртути, –

наиболее опасна, поскольку может мигрировать через клеточные мембраны, в том числе через гематоэнцефалический барьер, и накапливаться в тканях [16]. Элементарная ртуть относится к жидкой металлической ртути, которая используется в зубных амальгамах, люминесцентных лампах и некоторых кустарных процессах добычи золота. Сочетанное воздействие ртути возможно при работе на производстве либо проживании в районах с высоким антропогенным загрязнением. В норме содержание ртути в крови здорового человека не превышает 1,0 мкг/л [17].

После поглощения все формы ртути проникают через плаценту и могут воздействовать на развивающийся плод. Результаты такого воздействия были подробно изучены в Японии после экологической катастрофы в городе Минамата [18]. Синдром, вызванный отравлением метилртутью при употреблении рыбы, загрязненной промышленными ртутными отходами, впоследствии будет назван болезнью Минамата. Подобное же воздействие метилртути на организм потомства было описано после массового употребления в Ираке продуктов из загрязненных семян. В обоих случаях у потомства отмечались тяжелые неврологические проявления, схожие с церебральным параличом, сопровождающиеся судорогами и когнитивными нарушениями [19–20].

В опубликованном проспективном исследовании V. H. Borja-Aburto и др. [7], в котором участвовали 650 беременных женщин, сообщалось, что риск самопроизвольного выкидыша увеличивается с возрастанием уровня свинца в крови на каждые 5 мкг/дл (диапазон от 5 до 20 мкг/дл). По результатам исследования L. L. Jelliffe-Pawlowski и др. [8], повышение содержания свинца в крови матери ≥ 10 мкг/дл приводит к сни-

жению продолжительности беременности, повышает риск преждевременных родов и ЗВУР. Исследование, проведенное в Нигерии G. E. Otebhi и др. [21], выявило увеличение на 9,5 % частоты выкидышей у женщин, подвергшихся воздействию ртути, по сравнению с беременными из контрольной группы.

Цель – определить возможную взаимосвязь содержания свинца и ртути в крови и потерь беременности на ранних сроках у женщин, проживающих в районе с высоким антропогенным загрязнением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе консультативно-диагностической поликлиники НКЦТ им. акад. С. Н. Голикова ФМБА России в период с 2017 по 2019 г. методом случайной выборки были получены для анализа образцы проб крови 67 беременных женщин, проживающих в населенном пункте с крупным промышленным предприятием. Забор крови происходил непосредственно в день установления диагноза. Все беременные были разделены на 2 группы – исследуемую и контрольную. Неразвивающаяся беременность установлена у 22 пациенток из исследуемой группы, благоприятный исход беременности – у 45 беременных из контрольной группы.

Критерии включения для исследуемой группы: наличие неразвивающейся беременности до 12 недель на момент исследования, проживание в непосредственной близости от промышленного предприятия, наличие информированного добровольного согласия. Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, аномалии развития полового аппарата, вредные привычки, наличие выявленных ранее причин, которые могли бы привести

INFLUENCE OF EXOGENOUS FACTORS (MERCURY, LEAD) ON EARLY PREGNANCY LOSSES

D. V. Baibuz¹, M. B. Ivanov², N. N. Rukhlyada³, R. A. Shakhaliyev⁴, E. A. Zubakina²,
N. B. Ivanenko², N. V. Kulikova¹, P. D. Baibuz⁴

¹ Saint-Petersburg State University (SPSU) N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

² Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The study aims to determine the possible connection between the lead and mercury content in blood and early pregnancy losses in pregnant women living in an area with high anthropogenic pollution. **Material and methods.** In the period from 2017 to 2019, random blood samples of 67 women, divided into two groups, are obtained for analysis. The data is received from the Consultative and Diagnostic Polyclinic of the Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. In 22 patients from the study group, a non-developing pregnancy is established, and 45 pregnant women from the control group had favorable pregnancy outcomes. **Results.** During the assessment of the level of mercury in pregnant women in the study group, the median indicator was 0.925 µg/l (IQR 0.640–1.55 µg/l), and in the control group, it was 0.990 µg/l (IQR 0.69–1.28 µg/l). There were no statistically significant differences between the groups. During the assessment of the level of lead, the median indicator in the study group was 80.0 µg/ml (IQR 76.2–97.2 µg/ml), in the control group it was 76.4 µg/ml (IQR 69, –82.6 µg/ml). The differences in indicators were statistically significant ($p = 0.024$).

Keywords: early pregnancy loss, miscarriage, biological monitoring, heavy metals, mercury, lead, blood, atomic absorption spectrometry.

Code: 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Dmitrii V. Baibuz, e-mail: baybooz@yandex.ru

к прерыванию беременности, срок беременности более 12 недель.

Критерии включения для контрольной группы: наличие прогрессирующей беременности до 12 недель на момент исследования, проживание в непосредственной близости от промышленного предприятия, наличие информированного добровольного согласия. Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, аномалии развития полового аппарата, вредные привычки, наличие выявленных ранее причин, которые могли бы привести к прерыванию беременности, срок беременности более 12 недель.

Определение свинца в пробах крови проведено атомно-абсорбционным спектрометром МГА-915 с Земановской модуляционной поляризационной коррекцией фона производства ООО «Люмэкс», Санкт-Петербург, Россия.

Для определения концентрации ртути в крови использовали аналитический комплекс, состоящий из атомно-абсорбционного спектрометра РА-915+, приставки ПИРО-915+ и персонального компьютера с установленным ПО «РАПИД» производства ООО «Люмэкс», Санкт-Петербург, Россия.

Для приготовления градуировочных растворов ионов свинца использовали стандартный раствор ионов металлов 10 мг/л (High-Purity StandardsTM, ICP-MS Calibration Standard). Градуировочные растворы готовили последовательным разбавлением стандартного раствора раствором азотной кислоты марки Suprapur[®] (65 %, Merck, Германия) с объемной долей 5 %.

Для приготовления градуировочных растворов ионов ртути использовали стандартный образец состава водного раствора ионов ртути 1 г/л (ГСО 8004-93, ООО «ЦСОВВ»). Растворы готовили последовательным разбавлением ГСО подкисленным раствором калия двуххромовокислого концентрацией 0,25 мг/л (ГОСТ 2653-78).

Для проверки правильности применяли стандартные образцы состава цельной крови SeronormTM Trace Elements Whole Blood L-3 (LOT 1509408, Sero, Норвегия).

Образцы крови были получены от пациентов консультативно-диагностической поликлиники НКЦТ им. С. Н. Голикова ФМБА России на основе информированного согласия и в соответствии со стандартами Минздрава РФ.

Для прямого определения содержания ртути в крови применяли разработанную ранее методику с использованием атомно-абсорбционного спектрометра РА-915 с земановской коррекцией [22]. Для определения содержания свинца использована методика измерения массовой концентрации свинца атомно-абсорбционным методом с электротермической атомизацией. На всех этапах работы (отбор проб, их транспортировка, хранение, пробоподготовка и анализ) было исключено возможное загрязнение проб. Пробы крови отбирали в утреннее время, натощак, в положении сидя из локтевой вены. Для прободбора применялись вакуумные системы для взятия крови (Vacutest[®], Vacutest KIMA, Италия). В качестве антикоагулянта использовали гепаринат лития. Отобранный биоматериал замораживали при -20 °С и доставляли в лабораторию ФГБУ НКЦТ им. С. Н. Голикова ФМБА России.

Статистическую обработку проводили с использованием программы SPSS V 25.0 (США). Параметры распределения выборки оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения показателей использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни с расчетом межквартильного размаха (IQR 25–75 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследуемых пациенток из обеих групп составил 31,5 года. В исследуемой группе с неразвивающейся беременностью средний возраст наступления менархе составил 12,4 года, продолжительность менструального цикла у 5 (22,7 %) пациенток – от 24 до 27 дней; у 14 (63,6 %) – от 28 до 32 дней; у 3 (13,7 %) пациенток – от 33 до 37 дней. Средний индекс массы тела составил $25,3 \pm 2,1$ кг/м². В браке состояли 20 (90,9 %) пациенток. Роды в анамнезе были у 15 (68,2 %) пациенток: у 9 (60 %) пациенток – 1 роды; у 5 пациенток (33,3 %) – 2 родов; у 1 (6,7 %) пациентки – 3 родов. Наличие потерь беременности в анамнезе имело место у 13 (59,1 %) пациенток: одна потеря беременности в анамнезе – у 8 (61,5 %); две потери беременности – у 4 (30,8 %); три потери беременности – у 1 (7,7 %) пациентки. У 6 (31,6 %) пациенток из этой группы прерывание беременности произошло на сроке до 5 недель, у 8 (42,1 %) – на сроке от 5 до 8 недель, у 5 (26,3 %) – на сроке от 8 до 12 недель. В анамнезе жизни 6 (27,2 %) пациенток имели медицинские аборт, у 2 (9,1 %) женщин выявлены воспалительные заболевания органов малого таза.

Средний возраст наступления менархе в контрольной группе – 11,6 года, продолжительность менструального цикла: у 13 (28,9%) пациенток – от 24 до 27 дней; у 26 (57,8 %) – от 28 до 32 дней; у 6 (13,3 %) – от 33 до 37 дней. Средний индекс массы тела составил $24,8 \pm 1,7$ кг/м². В браке состояли 42 (93,3 %) пациентки. Роды в анамнезе были у 26 (57,8 %) пациенток: у 11 (42,3 %) – 1 роды; у 12 пациенток (46,2 %) – 2 родов; у 3 (11,5 %) – 3 родов. Женщины контрольной группы также имели беременности в предыдущий период жизни. Потери беременности в анамнезе имели 20 (44,4 %) пациенток: у 16 (80,0 %) – 1 потеря беременности; у 5 (20,0 %) – 2 потери беременности. У 14 (31,1%) пациенток ранее был выполнен медицинский аборт. У 4 (8,9 %) пациенток в анамнезе отмечались воспалительные заболевания органов малого таза.

Проведена оценка зависимости прерывания беременности от неблагоприятных экологических факторов риска, в частности от содержания ртути и свинца в крови (табл. 1, рис. 1–2).

При сравнении уровня ртути в зависимости от исхода беременности медиана показателя составила: в исследуемой группе – 0,925 мкг/л (IQR 0,640–1,55 мкг/л); в контрольной группе – 0,990 мкг/л (IQR 0,69–1,28 мкг/л), т. е. статистически значимых различий между группами не выявлено.

При оценке уровня свинца медиана показателя составила: в исследуемой группе – 80,0 мкг/мл (IQR 76,2–97,2 мкг/мл), в группе контроля – 76,4 мкг/мл (IQR 69,2–82,6 мкг/мл). Различия показателей были статистически значимыми ($p = 0,024$).

Уровень ртути и свинца в исследуемых группах

	Исследуемая группа (n = 22)	Контрольная группа (n = 45)	p-value
Ртуть, мкг/л (IQR 25–75 %)	0,925 (0,640–1,55)	0,990 (0,69–1,28)	0,784
Свинец, мкг/мл (IQR 25–75 %)	80,0 (76,2–97,2)	76,4 (69,2–82,6)	0,024

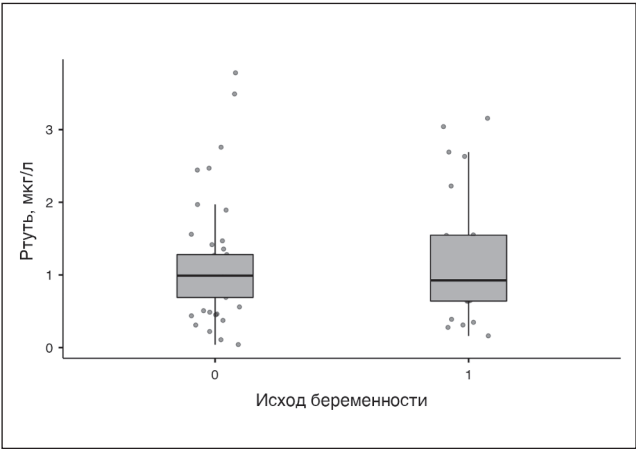


Рис. 1. Уровень ртути в пробах крови, мкг/л:
0 – исследуемая группа; 1 – контрольная группа

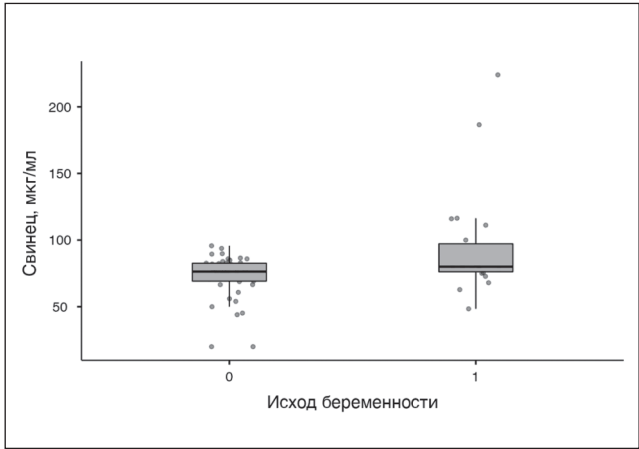


Рис. 2. Уровень свинца в пробах крови, мкг/мл:
0 – исследуемая группа; 1 – контрольная группа

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют сделать вывод, что содержание свинца в пробах крови беременных из исследуемой группы, повышенное по сравнению с пробами крови женщин контрольной группы, вероятно, влияет на исход беременности, но данных о возможном влиянии на исход беременности ртути не получено, что, однако, не отменяет необходимость биомониторинга вышеуказанных микроэлементов в крови пациенток как планирующих бере-

менность, так и беременных, проживающих в непосредственной близости от промышленных предприятий. Безусловно, требуются дальнейшие исследования влияния повышенного содержания свинца и ртути в крови матери на течение беременности, а также дальнейшую жизнь и развитие в постнатальном периоде ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang A., Padula A., Sirota M., Woodruff T. J. Environmental Influences on Reproductive Health: The Importance of Chemical Exposures // Fertil Steril. 2016. No. 106. P. 905.
2. Sutton P., Woodruff T. J., Perron J. et al. Toxic Environmental Chemicals: The Role of Reproductive Health Professionals in Preventing Harmful Exposures // Am J Obstet Gynecol. 2012. No. 207. P. 164.
3. Amadi C. N., Igweze Z. N., Orisakwe O. E. Heavy Metals in Miscarriages and Stillbirths in Developing Nations // Middle East Fertility Society Journal. 2017. No. 22. P. 91–100.
4. Goldman R. H., White R., Kales S. N., Hu H. Lead Poisoning from Mobilization of Bone Stores During Thyrotoxicosis // Am J Ind Med. 1994. No. 25. P. 417.
5. Téllez-Rojo M. M., Hernández-Avila M., González-Cossío T. et al. Impact of Breastfeeding on the Mobilization of Lead from Bone // Am J Epidemiol. 2002. No. 155. P. 420.
6. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М. : Мир, 2004. С. 190–194.

REFERENCES

1. Wang A., Padula A., Sirota M., Woodruff T. J. Environmental Influences on Reproductive Health: The Importance of Chemical Exposures // Fertil Steril. 2016. No. 106. P. 905.
2. Sutton P., Woodruff T. J., Perron J. et al. Toxic Environmental Chemicals: The Role of Reproductive Health Professionals in Preventing Harmful Exposures // Am J Obstet Gynecol. 2012. No. 207. P. 164.
3. Amadi C. N., Igweze Z. N., Orisakwe O. E. Heavy Metals in Miscarriages and Stillbirths in Developing Nations // Middle East Fertility Society Journal. 2017. No. 22. P. 91–100.
4. Goldman R. H., White R., Kales S. N., Hu H. Lead Poisoning from Mobilization of Bone Stores During Thyrotoxicosis // Am J Ind Med. 1994. No. 25. P. 417.
5. Téllez-Rojo M. M., Hernández-Avila M., González-Cossío T. et al. Impact of Breastfeeding on the Mobilization of Lead from Bone // Am J Epidemiol. 2002. No. 155. P. 420.
6. Skalny A. V. Khimicheskie elementy v fiziologii i ekologii cheloveka. Moscow : Mir, 2004. P. 190–194. (In Russian).

7. Borja-Aburto V. H., Hertz-Picciotto I., Rojas Lopez M. et al. Blood Lead Levels Measured Prospectively and Risk of Spontaneous Abortion // *Am J Epidemiol.* 1999. No. 150. P. 590.
8. Jelliffe-Pawlowski L. L., Miles S. Q., Courtney J. G., et al. Effect of Magnitude and Timing of Maternal Pregnancy Blood Lead (Pb) Levels on Birth Outcomes // *J Perinatol.* 2006. No. 26. P. 154.
9. Cantonwine D., Hu H., Sánchez B. N. et al. Critical windows of fetal Lead Exposure: Adverse Impacts on Length of Gestation and Risk of Premature Delivery // *J Occup Environ Med.* 2010. No. 52. P. 1106.
10. Taylor C. M., Golding J., Emond A. M. Adverse Effects of Maternal Lead Levels on Birth Outcomes in the ALSPAC Study: A Prospective Birth Cohort Study // *BJOG.* 2015. No. 122. P. 322.
11. Poropat A. E., Laidlaw M. A. S., Lanphear B. et al. Blood Lead and Preeclampsia: A Meta-Analysis and Review of Implications // *Environ Res.* 2018. No. 160. P. 12.
12. Bellinger D., Hu H., Téllez-Rojo M. M. et al. Fetal Lead Exposure at Each Stage of Pregnancy as a Predictor of Infant Mental Development // *Environ Health Perspect.* 2006. No. 114. P. 1730.
13. Schnaas L., Rothenberg S. J., Flores M. F. et al. Reduced Intellectual Development in Children with Prenatal Lead Exposure // *Environ Health Perspect.* 2006. No. 114. P. 791.
14. Pilsner J. R., Hu H., Ettinger A. et al. Influence of Prenatal Lead Exposure on Genomic Methylation of Cord Blood DNA // *Environ Health Perspect.* 2009. No. 117. P. 1466.
15. Wu S., Hivert M. F., Cardenas A. et al. Exposure to Low Levels of Lead in Utero and Umbilical Cord Blood DNA Methylation in Project Viva: An Epigenome-Wide Association Study // *Environ Health Perspect.* 2017. No. 125. P. 087019.
16. Karagas M. R., Choi A. L., Oken E. et al. Evidence on the Human Health Effects of Low-Level Methylmercury Exposure // *Environ Health Perspect.* 2012. Vol. 120, No. 6. P. 799–806.
17. Калетина Н. И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. М. : GEOTAR-Медиа, 2008. С. 797–820.
18. Harada M. Minamata Disease: Methylmercury Poisoning in Japan Caused by Environmental Pollution // *CRC Crit Rev Toxicol.* 1995. Vol. 25, No. 1. P. 1–24.
19. Amin-Zaki L., Elhassani S., Majeed M. A. et al. Intra-uterine Methylmercury Poisoning in Iraq // *Pediatrics.* 1974. No. 54. P. 587.
20. Harada M. Congenital Minamata Disease: Intrauterine Methylmercury Poisoning // *Teratology.* 1978. No. 18. P. 285.
21. Otebhi G. E., Osadolor H. B. Select Toxic Metals Status of Pregnant Women with History of Pregnancy Complications in Benin City, South-South Nigeria // *J Appl Sci Environ.* 2016. No. 20. P. 5–10.
22. Зубакина Е. А., Иваненко Н. Б., Столярова Н. В., Ганеев А. А., Кашуро В. А., Байбуз Д. В., Безручко М. М. Прямое определение содержания ртути и свинца в крови беременных женщин и влияние их уровня на возникновение потерь беременности ранних сроков // *Токсикологический вестник.* 2019. № 6. С. 56–61.
7. Borja-Aburto V. H., Hertz-Picciotto I., Rojas Lopez M. et al. Blood Lead Levels Measured Prospectively and Risk of Spontaneous Abortion // *Am J Epidemiol.* 1999. No. 150. P. 590.
8. Jelliffe-Pawlowski L. L., Miles S. Q., Courtney J. G., et al. Effect of Magnitude and Timing of Maternal Pregnancy Blood Lead (Pb) Levels on Birth Outcomes // *J Perinatol.* 2006. No. 26. P. 154.
9. Cantonwine D., Hu H., Sánchez B. N. et al. Critical windows of fetal Lead Exposure: Adverse Impacts on Length of Gestation and Risk of Premature Delivery // *J Occup Environ Med.* 2010. No. 52. P. 1106.
10. Taylor C. M., Golding J., Emond A. M. Adverse Effects of Maternal Lead Levels on Birth Outcomes in the ALSPAC Study: A Prospective Birth Cohort Study // *BJOG.* 2015. No. 122. P. 322.
11. Poropat A. E., Laidlaw M. A. S., Lanphear B. et al. Blood Lead and Preeclampsia: A Meta-Analysis and Review of Implications // *Environ Res.* 2018. No. 160. P. 12.
12. Bellinger D., Hu H., Téllez-Rojo M. M. et al. Fetal Lead Exposure at Each Stage of Pregnancy as a Predictor of Infant Mental Development // *Environ Health Perspect.* 2006. No. 114. P. 1730.
13. Schnaas L., Rothenberg S. J., Flores M. F. et al. Reduced Intellectual Development in Children with Prenatal Lead Exposure // *Environ Health Perspect.* 2006. No. 114. P. 791.
14. Pilsner J. R., Hu H., Ettinger A. et al. Influence of Prenatal Lead Exposure on Genomic Methylation of Cord Blood DNA // *Environ Health Perspect.* 2009. No. 117. P. 1466.
15. Wu S., Hivert M. F., Cardenas A. et al. Exposure to Low Levels of Lead in Utero and Umbilical Cord Blood DNA Methylation in Project Viva: An Epigenome-Wide Association Study // *Environ Health Perspect.* 2017. No. 125. P. 087019.
16. Karagas M. R., Choi A. L., Oken E. et al. Evidence on the Human Health Effects of Low-Level Methylmercury Exposure // *Environ Health Perspect.* 2012. Vol. 120, No. 6. P. 799–806.
17. Kaletina N. I. Toksikologicheskaya khimiia. Metabolizm i analiz toksikantov. Moscow : GEOTAR-Media, 2008. P. 797–820. (In Russian).
18. Harada M. Minamata Disease: Methylmercury Poisoning in Japan Caused by Environmental Pollution // *CRC Crit Rev Toxicol.* 1995. Vol. 25, No. 1. P. 1–24.
19. Amin-Zaki L., Elhassani S., Majeed M. A. et al. Intra-uterine Methylmercury Poisoning in Iraq // *Pediatrics.* 1974. No. 54. P. 587.
20. Harada M. Congenital Minamata Disease: Intrauterine Methylmercury Poisoning // *Teratology.* 1978. No. 18. P. 285.
21. Otebhi G. E., Osadolor H. B. Select Toxic Metals Status of Pregnant Women with History of Pregnancy Complications in Benin City, South-South Nigeria // *J Appl Sci Environ.* 2016. No. 20. P. 5–10.
22. Zubakina E. A., Ivanenko N. B., Stoliarova N. V., Ganeev A. A., Kashuro V. A., Baibuz D. V., Bezruchko M. M. Priamoe opredelenie soderzhaniia rtuti i svintsa v krovi beremennykh zhenshchin i vliianie ikh urovnia na vzniknovenie poter beremennosti rannikh srokov // *Toksikologicheskii vestnik.* 2019. No. 6. P. 56–61. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Байбуз Дмитрий Васильевич – врач – акушер-гинеколог отделения гинекологии, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0002-8518-363X.

SPIN: 7688-2595.

E-mail: baybooz@yandex.ru

Иванов Максим Борисович – доктор медицинских наук, директор, Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0002-5006-7567.

AuthorID: 669422.

SPIN: 1895-7062.

Scopus ID: 57139652500.

E-mail: m.b.ivanov@toxicology.ru

Рухляда Николай Николаевич – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0002-3548-0468.

SPIN: 4851-0283.

E-mail: nickolasr@mail.ru

Шахалиев Рустам Алигисмет Оглы – клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0003-2450-7044.

SPIN: 4013-7450.

E-mail: rustam.shahaliev@yandex.ru

Зубакина Екатерина Александровна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологической химии неорганических соединений, Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0002-1785-7639.

SPIN: 9235-3191.

E-mail: miailova_katya@inbox.ru

Иваненко Наталья Борисовна – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологической химии неорганических соединений, Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0001-9389-6923.

SPIN: 1080-1686.

E-mail: nbivanenko@mail.ru

Куликова Наталья Владимировна – врач – акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0001-8640-0934.

SPIN: 2779-5687.

E-mail: dockulikova@rambler.ru

Байбуз Полина Дмитриевна – студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0001-6728-7454.

E-mail: baybooz01@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Dmitrii V. Baibuz – Obstetrician-Gynaecologist, Gynaecology Department, Saint-Petersburg State University (SPSU) N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-8518-363X.

SPIN: 7688-2595.

E-mail: baybooz@yandex.ru

Maksim B. Ivanov – Doctor of Sciences (Medicine), Head, Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-5006-7567.

AuthorID: 669422.

SPIN: 1895-7062.

Scopus ID: 57139652500.

E-mail: m.b.ivanov@toxicology.ru

Nikolay N. Rukhlyada – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-3548-0468.

SPIN: 4851-0283.

E-mail: nickolasr@mail.ru

Rustam A. Shakhaliyev – Resident Medical Officer, Department of Obstetrics and Fertility Science, Gynecology, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0003-2450-7044.

SPIN: 4013-7450.

E-mail: rustam.shahaliev@yandex.ru

Ekaterina A. Zubakina – Candidate of Sciences (Chemistry), Senior Researcher, Laboratory of Toxicological Chemistry of Inorganic Compounds, Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-1785-7639.

SPIN: 9235-3191.

E-mail: mihailova_katya@inbox.ru

Natalia B. Ivanenko – Candidate of Sciences (Chemistry), Leading Researcher, Laboratory of Toxicological Chemistry of Inorganic Compounds, Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0001-9389-6923.

SPIN: 1080-1686.

E-mail: nbivanenko@mail.ru

Natalia V. Kulikova – Obstetrician-Gynaecologist, Outpatient Diagnostic Department of Endocrine Gynecology, Saint-Petersburg State University (SPSU) N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0001-8640-0934.

SPIN: 2779-5687.

E-mail: dockulikova@rambler.ru

Polina D. Baibuz – Student, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0001-6728-7454.

E-mail: baybooz01@mail.ru

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ДЕТСКОЙ ИНВАЛИДНОСТИ

Б. Н. Боймуродов¹, М. Д. Халикова², А. В. Вохидов³

¹ Республиканский детский реабилитационный центр, Душанбе, Республика Таджикистан

² Республиканский центр медико-социальной экспертизы людей с ограниченными возможностями, Душанбе, Республика Таджикистан

³ Медицинский комплекс «Истиклол», Душанбе, Республика Таджикистан

Цель – изучить роль перинатальных факторов в формировании детской инвалидности. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ заболеваемости детей по статистическим отчетным формам Государственного комитета статистики Республики Таджикистан о медицинской помощи, оказанной детям, беременным, роженицам и родильницам за период 2014–2018 гг. **Результаты.** Оценка детской заболеваемости показала, что за последние 10 лет выросли показатели и изменилась структура заболеваемости новорожденных: частота врожденных пороков развития возросла более чем 1,6 раза; травматизация при родах – в 1,5 раза; интранатальная гипоксия и асфиксия при родах – в 1,7 раза; респираторный дистресс-синдром – в 1,5 раза; внутриутробная пневмония – в 3,6 раза. Роды с осложнениями составляют более 40,2 %, при этом к основным факторам риска развития детского церебрального паралича относятся различные осложнения в родах.

Ключевые слова: перинатальный период, новорожденный, инвалидность, детский церебральный паралич.

Шифр специальности: 14.01.08 Педиатрия.

Автор для переписки: Вохидов Абдусалом Вохидович, e-mail: avokhidov@hotmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Детская инвалидность в Таджикистане на протяжении последних 10 лет продолжает оставаться одной из актуальных медико-социальных проблем. По данным Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, в стране на конец 2019 г. было зарегистрировано 28 117 детей-инвалидов в возрасте до 18 лет, что на 872 ребенка больше, чем в 2018 г., а в 2019 г. впервые признаны инвалидами 4 056 детей.

Инвалидность в детском возрасте продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой и одной из главных характеристик социального благополучия страны, важным индикатором состояния здоровья детского населения и качества медицинской помощи, оказываемой матерям и детям [1]. Важным условием снижения детской заболеваемости является профилактика рисков, а также система охраны здоровья материнства и детства [2–3].

PERINATAL FACTORS OF DISABILITY IN CHILDREN

B. N. Boimurodov¹, M. D. Khalikova², A. V. Vokhidov³

¹ Republican Children's Rehabilitation Center, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Republican Center for Medical and Social Expertise for Disabled People, Dushanbe, Republic of Tajikistan

³ Medical Center "Istiklol", Dushanbe, Republic of Tajikistan

The study aims to investigate the role of perinatal factors in the formation of child disability. **Material and methods.** A retrospective analysis of the incidence of children is carried out according to report forms of the State Statistics Committee of the Republic of Tajikistan on medical care provided to children, pregnant women, women in labor, and parturient women between 2014 and 2018. **Results.** Assessment of childhood morbidity showed that over the past 10 years the indicators have increased and the structure of morbidity in newborns has changed. The frequency of congenital malformations has increased more than 1.6 times, traumatization during childbirth more than 1.5 times, intrapartum hypoxia and asphyxia during childbirth more than 1.7 times, respiratory distress syndrome more than 1.5 times, and intrauterine pneumonia more than 3.6 times. Births with complications account for more than 40.2%, while the main risk factor for the development of cerebral palsy includes various complications in childbirth.

Keywords: perinatal period, newborn, disability, cerebral palsy.

Code: 14.01.08 Pediatrics.

Corresponding Author: Abdusalom V. Vokhidov, e-mail: avokhidov@hotmail.com

По результатам анализа причин детской инвалидности установлено преобладание заболеваний, связанных с нарушениями функций центральной нервной системы (ЦНС) [4–5]. Регистрируется общая тенденция снижения удельного веса здоровых детей и рост более чем на 5 % количества детей с врожденными аномалиями развития [6]. Выраженная тенденция роста детской инвалидности требует анализа причин и построения прогноза, поскольку следствием ее становятся значительные изменения показателей качества жизни, в том числе ограничение жизнедеятельности детей.

Согласно современным публикациям в специальной литературе предиктором развития инвалидизации детей являются некоторые показатели перинатальной патологии.

Патология, связанная с перинатальным периодом, относится к основной группе причин заболеваемости детей и составляет от 60 до 80 % среди всех других факторов, приводящих к инвалидизации [6–7]. Установлено, что различные отклонения в течении беременности и родов могут способствовать формированию комплекса перинатальной патологии, а 80 % патологий перинатального периода являются следствием низкого индекса здоровья матери. Данная группа патологических состояний определяется более чем у 40 % новорожденных, и большинство из этих состояний являются причинами младенческой смертности либо способствуют стойкой инвалидизации детей: в 20 % случаев диагностируются врожденные аномалии развития [8].

Детский церебральный паралич (ДЦП) занимает лидирующие позиции в структуре детской инвалидности. По данным разных авторов, показатель заболеваемости ДЦП на 1 000 новорожденных составил в мире – от 2 до 5 случаев (в среднем – 2,5); в России – от 2,2 до 3,3 случаев; в Москве – 1,9 случаев; в Таджикистане – 1,3 случаев (по данным разных авторов – от 1,7 до 3,1 случаев) [9–10].

Факторы, провоцирующие развитие ДЦП, различны: прерывание беременности, выкидыши у матери, наличие гестоза как в первой, так и во второй половине беременности, угроза прерывания беременности, инфекции, соматические и инфекционные заболевания матери, а также патологическое течение родов [11–13].

Научными исследованиями последних лет в области неонатальной неврологии установлено, что основной причиной формирования ДЦП является поражение мозга в перинатальном периоде развития: инвалидизация при поражении нервной системы отмечена в 50 % случаев, при этом 75 % случаев составили факторы, относящиеся к перинатальному периоду [14–16]. Одной из основных причин роста числа больных ДЦП является увеличение числа выживших детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела. При этом могут формироваться различные нарушения жизненно важных функций (зрительные, двигательные, языковые и речевые, умственные и психологические, слуховые и вестибулярные, висцеральные и метаболические), провоцирующие в дальнейшем возникновение детской инвалидности. Все эти факторы в совокупности препятствуют полноценному развитию ребенка и возможности выполнять в будущем свойственные возрасту социальные функции (самообслуживания, общения, обучения и т. д.) [17].

Взаимосвязь патологии матери во время беременности и родов с заболеваемостью и инвалидностью детей раннего возраста требует дополнительных исследований. По этой причине была проведена многоаспектная оценка влияния перинатальных факторов и ранговая корреляция зависимости возникновения различных заболеваний и инвалидизации детей.

Цель – изучить роль перинатальных факторов в формировании детской инвалидности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования являлись сведения о случаях первичной инвалидности детей с ДЦП согласно классу болезней Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), указанные в статистических отчетных формах, утвержденных постановлениями Государственного Комитета статистики Республики Таджикистан от 14.02.2006 № 2 и от 19.08.2009 № 12: форме № 31 «Отчет о медицинской помощи детям» и форме № 32 «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» за период с 2014 по 2018 г. по городу Душанбе. Единицей анализа наблюдения явились данные о ребенке, впервые признанном инвалидом вследствие ДЦП.

Статистический анализ материала выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Статистическая значимость удельного веса признака в сравниваемых группах исследовалась методом углового преобразования Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам многолетних наблюдений за здоровьем новорожденных в Республике Таджикистан отмечен рост показателей заболеваемости детей. К основным причинам роста заболеваемости относятся: врожденные пороки развития (ВПР) – рост более чем в 1,6 раза; нарушения, вызванные перинатальным периодом, – в 2,4 раза; травматизация при родах – в 1,5 раза; возникшая асфиксия и гипоксия в интранатальном периоде – в 1,7 раза; респираторный дистресс-синдром (РДС) – в 1,5 раза; внутриутробная пневмония – в 3,6 раза; инфекции, свойственные перинатальному периоду, – в 2,9 раза; гематологические нарушения – в 3,5 раза; прочие заболевания – в 1,5 раза. Максимальное влияние на формирование инвалидизирующей патологии у ребенка оказывают факторы,отягощающие течение беременности и родов у матери.

В 2014 г. в Республике Таджикистан количество заболеваний у детей 1-го года жизни составило 299 442 случая, к 2018 г. прирост составил 24 104 случая (табл. 1). Всего в 2014 г. болезни нервной системы – код МКБ-10 (G00–G99) – установлены у 12 252 детей, т. е. у 4,09 % от общего числа больных детей, а пятилетняя динамика показала рост числа этих заболеваний на 3 566 случаев. В 2018 г. 5,1 % от общего числа больных детей страдали болезнями нервной системы, за пять лет показатель темпа прироста составил +1,01 %.

Из общего числа детей, страдающих болезнями нервной системы, в 2014 г. выявлено 510 детей с ДЦП, показатель темпа прироста по данному классу болезней за 5 лет составил +59 случаев. Однако анализ частоты случаев показал снижение темпа убыли на 0,6 % (с 4,1 % в 2014 г. до 3,5 % – в 2018 г.).

Таблица 1

Дети 1-го года жизни, страдающие болезнями, приводящими к инвалидизации

Классы болезней	Код МКБ-10	Год				
		2014	2015	2016	2017	2018
Всего		299 442	330 229	323 578	310 827	323 546
Болезни нервной системы	G00–G99	12 252	12 733	14 571	15 321	16 299
в %	-	4,09	3,8	4,5	4,9	5,1
из них ДЦП		510	424	552	707	569
в %	-	4,1	3,3	3,7	4,6	3,5
Отдельные состояния, свойственные перинатальному периоду	P00–P96	9 708	8 959	8 153	8 794	7 620
в %		3,7	3,3	3,4	3,5	2,7
ВПР и НОБ	Q00–Q99	826	1 136	1 493	1 310	1 174
в %		0,3	0,4	0,6	0,5	0,4
из них ВПС	Q21–Q24	409	461	546	638	560
в %	-	49,5	40,5	36,5	48,7	47,7

Примечание: ВПР – врожденные пороки развития; НОБ – наследственно обусловленные заболевания; ВПС – врожденный порок сердца.

Такая же тенденция выявлена для другого класса болезней по коду (P00–P96) МКБ-10 «Отдельные состояния, свойственные перинатальному периоду»: показатель темпа убыли по данному классу болезней за пять лет составил (-)1 %.

Проведенный анализ показал высокую частоту колебаний как антенатальных, так и перинатальных факторов риска в качестве причины высокой заболеваемости детей ДЦП и их последующей инвалидизации. Комбинированное воздействие на внутриутробное развитие плода в 1-м триместре (до 75-го дня) или же во 2-м и 3-м триместрах (с 76-го по 280-й день) оказывают биологические (возраст матери и состояние ее здоровья),

социально-гигиенические и экономические (семейные отношения, платежеспособность семьи, жилищные условия, место работы, наличие вредных привычек и т. д.), а также медико-организационные (своевременная и качественная медицинская помощь) факторы.

За период с 2014 по 2018 г. в городе Душанбе число заболеваний нервной системы у детей увеличилось на 261 случай, а рост удельного веса ДЦП составил +3,17 % (табл. 2). В 2014 г. было впервые зарегистрировано 40 случаев данной патологии у детей 1-го жизни, тогда как в 2018 г. их количество увеличилось почти в 2,8 раза (112 случаев), рост числа случаев составил +72 ($p < 0,001$).

Таблица 2

Частота впервые выявленных случаев ДЦП у детей 1-го года жизни в г. Душанбе

Год	Всего заболеваний нервной системы у детей, МКБ-10 (G00–G99)	из них ДЦП	
		абс.	удельный вес, %
2014	1 790	40	2,23
2015	1 827	90	4,92
2016	2 129	64	3,00
2017	2 774	116	4,1
2018	2 051	112	5,4
Динамика за 5 лет (Тпр)	+261	+72	+3,17

Примечание: Тпр – показатель темпа прироста.

Проведенный ретроспективный анализ показал, что к факторам высокого риска развития ДЦП относят более 40,2 % различных осложнений в родах: слабость сократительной деятельности матки во время родов (23,6 %), затяжные роды (24,0 %), оперативное родовспоможение (14,0 %), кесарево сечение (11,36 %), длительный безводный период (5,0 %), стремительные роды (4 %), ягодичное предлежание плода (6,5 %), длительный период стояния головки в родовых путях в период изгнания (5,0 %).

К перинатальным факторам риска, обусловившим повреждения мозга, относились: гипоксия/ишемия – 47 %; аномалии и дисплазии мозга, в том числе обусловленные хромосомными нарушениями, – 28 %; TORCH-инфекции – 19 %; родовые травмы – 4 %; наследственно обусловленные болезни (НОБ) – 2 %.

Врожденные пороки развития (ВПР) и наследственно обусловленные болезни – код МКБ-10 (Q00–Q99) – на протяжении анализируемого периода имели

тенденцию к некоторым колебаниям: от 0,3 % в 2014 г. до 0,4 % в 2018 г. Только в 2015 г. по сравнению с 2014 г. было зарегистрировано увеличение частоты случаев до 0,6 % ($p < 0,001$), при этом из общего числа детей с ВПР 50 % составляли дети с врожденным пороком сердца.

Результаты проведенных разносторонних исследований говорят о том, что состояние здоровья новорожденного и ребенка в последующие периоды жизни во многом определяется качеством здоровья беременной и роженицы [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ перинатальных факторов риска, приводящих к детской инвалидности, показал рост случаев заболеваний по всем проанализированным классам болезней.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколовская Т. А. Влияние перинатальной патологии на заболеваемость и инвалидизацию детей. URL: <http://netess.ru/3meditsina/418218-1-vliyanie-perinatalnoy-patologii-zabolevaemost-invalidizatsiyu-detey.php> (дата обращения: 15.03.2021).
2. Андреева Л. П., Кулешов Н. П., Мutowin Г. Р., Жилина С. С., Макарова В. П., Коровкина Е. А. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике // Педиатрия. 2007. № 3. С. 8–14.
3. Баранова Т. Ф. Социальная защита семьи как основа социальной безопасности ребенка-инвалида // Наука. Образование. Личность. 2014. № 2. С. 74–78.
4. Гоибов А. Г., Лукьянов Н. Б., Рузиев М. М., Абдурахимов А. С. Условия перехода к социальной модели инвалидности и особенности реабилитации лиц с ограниченными возможностями в Республике Таджикистан // Вестн. последиплом. образования в сфере здравоохранения. 2017. № 3. С. 11–15.
5. Магзумова Ф. П., Абдурахимов А. А., Хакназаров С. Ш. Медицинская модель реабилитации детей-инвалидов: по данным НИИ медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов // Вестн. Акад. мед. наук Таджикистана. 2018. № 8. С. 443–448.
6. Деннер В. А., Федюнина П. С., Давлетшина О. В., Набатчикова М. В. Научный обзор вопроса детской инвалидности как медико-социальной проблемы // Молодой ученый. 2016. № 20. С. 71–75.
7. Каркашадзе Г. А., Аникин А. В., Зими́на Е. П. и др. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных // Педиатрич. фармакология. 2016. Т. 13, № 5. С. 452–467.
8. Конвенция о правах ребенка. Резолюция 44/25 Генеральной Ассамблеи от 20.11.1989. URL: http://un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/childcon.Shtml (дата обращения: 26.03.2021).
9. Лысенко К. Ю. Исследование динамики детской инвалидности в России за 2000–2015 гг. // Молодой ученый. 2016. № 14. С. 359–362.
10. Мавлонов А. П., Косимова М. С., Сулаймонов И. И. Результаты исследования комплексной медико-социаль-

REFERENCES

1. Sokolovskaia T. A. Vliianie perinatalnoi patologii na zabolevaemost i invalidizatsiiu detei. URL: <http://netess.ru/3meditsina/418218-1-vliyanie-perinatalnoy-patologii-zabolevaemost-invalidizatsiyu-detey.php> (accessed: 15.03.2021). (In Russian).
2. Andreeva L. P., Kuleshov N. P., Mutowin G. R., Zhilina S. S., Makarova V. P., Korovkina E. A. Nasledstvennye i vrozhdennye bolezni: vklad v detskuiu zabolevaemost i invalidnost, podkhody k profilaktike // *Pediatrics*. 2007. No. 3. P. 8–14. (In Russian).
3. Baranova T. F. Sotsialnaia zashchita semi kak osnova sotsialnoi bezopasnosti rebenka-invalida // *Nauka. Obrazovanie. Lichnost*. 2014. No. 2. P. 74–78. (In Russian).
4. Goibov A. G., Lukianov N. B., Ruziev M. M., Abdurakhimov A. S. Usloviia perekhoda k sotsialnoi modeli invalidnosti i osobennosti reabilitatsii lits s ogranichennymi vozmozhnostiami v Respubliki Tadjikistan // *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniia v sfere zdravookhraneniia*. 2017. No. 3. P. 11–15. (In Russian).
5. Magzumova F. P., Abdurakhimov A. A., Khaknazarov S. Sh. Medical Model of Rehabilitation of Disabled Children (According to the Research Institute of Medical And Social Expertise and Rehabilitation of Disabled People) // *Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan*. 2018. No. 8. P. 443–448. (In Russian).
6. Denner V. A., Fediunina P. S., Davletshina O. V., Nabatchikova M. V. Scientific Review of the Issue of Child Disability as a Medical and Social Problem // *Young Scientist*. 2016. No. 20. P. 71–75. (In Russian).
7. Karkashadze G. A., Anikin A. V., Zimina E. P. et al. Modern Data on the Pathogenesis and Treatment of Hypoxic-Ischemic Brain Lesions in Newborns // *Pediatric Pharmacology*. 2016. Vol. 13, No. 5. P. 452–467. (In Russian).
8. Konventsiia o pravakh rebenka. Rezoliutsiia 44/25 Generalnoi Assamblei ot 20.11.1989. URL: http://un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/childcon.Shtml (accessed: 26.03.2021). (In Russian).
9. Lysenko K. Yu. Study of the Dynamics of Child Disability in Russia for 2000–2015 // *Young scientist*. 2016. No. 14. P. 359–362. (In Russian).
10. Mavlonov A. P., Kosimova M. S., Sulaimonov I. I. Results of the Study of Complex Medical and Social Rehabilitation of

- ной реабилитации детей с перинатальным поражением нервной системы // Вестн. Акад. мед. наук Таджикистана. 2018. № 8. С. 437–442.
11. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Терлецкая Р. Н., Антонова Е. В. Некоторые факторы риска формирования инвалидности у детей // Медико-социал. экспертиза и реабилитация. 2017. № 2. С. 60–64
 12. Баранов А. А., Терлецкая Р. Н. О перспективах научных исследований в области профилактики детской инвалидности : обзор лит. // Вопр. современ. педиатрии. 2018. № 6. С. 426–433.
 13. Гайнетдиновой Д. Д., Шакирова Л. З. Зависимость формы детского церебрального паралича от гестационного возраста при рождении // Казан. мед. журн. 2015. № 3. С. 186–188.
 14. Рахманова Н. З. Раннее вмешательство как залог успешной профилактики детской заболеваемости, отклонений в развитии, социальной дезадаптации и инвалидности у детей // Молодой ученый. 2016. № 9. С. 1172–1174.
 15. Семёнова К. А. Проблема восстановительного лечения детского церебрального паралича // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спец. вып. 2012. № 7. С. 9–13.
 16. Ткаченко Е. С., Голева О. П. Детский церебральный паралич – одна из ведущих причин детской инвалидности современности // Евраз. союз ученых. 2015. № 7. С. 86–89.
 17. Перинатальная патология – предиктор детской инвалидности. URL: <https://old.mednet.ru/en/novoe-na-sajte/862.html> (дата обращения: 17.03.2021).
 11. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Terletskaia R. N., Antonova E. V. Some Risk Factors for the Formation of Disability in Children // Medico-social Examination and Rehabilitation. 2017. No. 2. P. 60–64. (In Russian).
 12. Baranov A. A., Terletskaia R. N. On the Prospects for Scientific Research in the Field of Child Disability Prevention: A Literature Review // Questions of Modern Pediatrics. 2018. No. 6. P. 426–433. (In Russian).
 13. Gainetdinova D. D., Shakirova L. Z. Zavisimost formy detskogo tserebralnogo paralicha ot gestatsionogo vozrasta pri rozhdenii // Kazanskii meditsinskii zhurnal 2015. No. 3. P. 186–188. (In Russian).
 14. Rakhmanova N. Z. Early Intervention as a Guarantee of Successful Prevention of Childhood Morbidity, Developmental Disabilities, Social Maladjustment and Disability in Children // Young Scientist. 2016. No. 9. P. 1172–1174. (In Russian).
 15. Semenova K. A. Problema vosstanovitel'nogo lecheniia detskogo tserebralnogo paralicha // Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S. S. Korsakova. Spets. vypusk. 2012. No. 7. P. 9–13. (In Russian).
 16. Tkachenko E. S., Goleva O. P. Cerebral Palsy is One of the Leading Causes of Child Disability of our Time // Eurasian Union of Scientists. 2015. No. 7. P. 86–89. (In Russian).
 17. Perinatalnaia patologiiia – prediktor detskoi invalidnosti. URL: <https://old.mednet.ru/en/novoe-na-sajte/862.html> (accessed: 17.03.2021). (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боймуродов Бобомурод Насридинович – заместитель директора по лечебной работе, Республиканский детский реабилитационный центр, Душанбе, Республика Таджикистан.

Халикова Мархабо Джурабаевна – врач-педиатр, Республиканский центр медико-социальной экспертизы людей с ограниченными возможностями, Душанбе, Республика Таджикистан.

E-mail: marhabo.khalikova@gmail.com

Вохидов Абдусалом Вохидович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Медицинский комплекс «Истиклол», Душанбе, Республика Таджикистан.

E-mail: avokhidov@hotmail.com

ABOUT THE AUTHORS

Bobomurod N. Boimurodov – Deputy Director for Medical Work, Republican Children's Rehabilitation Center, Dushanbe, Republic of Tajikistan.

Markhabo D. Khalikova – Pediatric Physician, Republican Center for Medical and Social Expertise for Disabled People, Dushanbe, Republic of Tajikistan.

E-mail: marhabo.khalikova@gmail.com

Abdusalom V. Vokhidov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Leading Researcher, Medical Center "Istiklol", Dushanbe, Republic of Tajikistan.

E-mail: avokhidov@hotmail.com

РЕНТГЕНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ COVID-19

А. А. Гаус¹, Н. В. Климова², И. А. Гаус²

¹ Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

² Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – изучение особенностей рентгеноморфологической картины воспалительных изменений в легких у больных с COVID-19 по данным мультиспиральной компьютерной томографии для оценки эффективности лечения. **Материал и методы.** Проанализированы данные мультиспиральной компьютерной томографии грудной полости 990 больных с COVID-19, проходивших лечение в многопрофильной клинической больнице г. Сургута в период с марта по июль 2020 г. Лучевая диагностика проводилась для выявления патогномичных рентгеноморфологических признаков COVID-19, степени поражения, а также для оценки динамики воспалительных изменений легочной ткани. **Результаты.** В ходе исследования выявлено различное течение воспалительных изменений в легких в динамике после пиковой стадии консолидации: развитие резидуального «матового стекла», фиброзирование разной степени выраженности, а также затяжное течение консолидации легочной ткани.

Ключевые слова: COVID-19, вирусная пневмония, регрессирование, «матовое стекло», консолидация легочной ткани, фиброзирование легочной ткани.

Шифр специальности: 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Автор для переписки: Гаус Анна Алексеевна, e-mail: gaa_74_78@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Особо опасные инфекционные заболевания, распространяющиеся в мировых масштабах и уносящие миллионы жизней (чума, холера, тиф, малярия, грипп и т. д.), наблюдались на протяжении всей истории человечества. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о развитии пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. В настоящее время известно, что инфекция относится к природно-очаговым с естественным резервуаром (летучая мышь) и данный вирус относится к особо опасному для людей роду β -coronavirus. Оболочечные белки типа «зубцов короны» и наличие РНК-содержа-

щего генома являются важными факторами его высокой контагиозности [1–2]. До настоящего времени данные о длительности и напряженности иммунитета у переболевших коронавирусной инфекцией разнообразны.

80 лет назад академик Е. Н. Павловский впервые сформулировал теорию природной очаговости многих болезней людей, животных и растений, а также естественного существования возбудителей инфекций в природе по законам эволюции вне зависимости от деятельности человека. Очевидно, что полностью

X-RAY MORPHOLOGICAL AND DYNAMIC CHANGES OF LUNG TISSUE IN COVID-19

A. A. Gaus¹, N. V. Klimova², I. A. Gaus²

¹ Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

² Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to study the features of the X-ray morphological picture of inflammatory changes in the lungs in COVID-19 patients according to multispiral computed tomography, and to assess the effectiveness of treatment. **Material and methods.** The study is carried out according to the data of dynamic examination of X-ray computed tomography of the thoracic cavity of 990 patients with COVID-19 who were treated at a multidisciplinary clinical hospital in Surgut from March to July 2020. Radiation diagnosis of the disease consisted in identifying pathognomonic X-ray morphological signs of COVID-19, the degree of damage, as well as assessing the dynamics of inflammatory changes in the lung tissue. **Results.** The study revealed a different course of inflammatory changes in the lungs in dynamics after the peak stage of consolidation: the development of recurrent “ground glass”, varying degrees of severity of fibrosis, as well as a lingering course of the consolidation of lung tissue.

Keywords: COVID-19, viral pneumonia, regression, ground glass, consolidation of lung tissue, fibrosis of lung tissue.

Code: 14.01.13 Radiology and Radiation Therapy.

Corresponding Author: Anna A. Gaus, e-mail: gaa_74_78@mail.ru

избавиться от инфекционных заболеваний, включая COVID-19, человечеству не удастся.

Морфологически вирус COVID-19 поражает мельчайшие сосуды легких. Вследствие повышения проницаемости клеточных мембран развивается геморрагическое пропитывание интерстиция, а в дальнейшем и альвеол. Высвобождение большого количества цитокинов может приводить к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Разрушение сурфактанта легочной ткани приводит к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС-синдрому), острой легочной недостаточности и развитию внелегочных осложнений [3–4].

Кроме того, под действием РНК-полимеразы вируса у больных с COVID-19 развивается выраженная иммуносупрессия, проявляющаяся оппортунистическими инфекциями различных локализаций и обострениями коморбидных заболеваний. В этой связи мировому медицинскому сообществу следует продолжать скрупулезное изучение эпидемиологии COVID-19, основных закономерностей течения этого заболевания, а также его диагностику, лечение и профилактику [5].

Цель – изучение особенностей рентгеноморфологической картины воспалительных изменений в легких у больных с COVID-19 по данным мультиспиральной компьютерной томографии для оценки эффективности лечения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В Сургутской окружной клинической больнице с марта по июль 2020 г. находились на лечении

990 больных с COVID-19 (564 мужчины, 426 женщин) в возрасте от 33 до 78 лет. При поступлении от всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на обследование и лечение. Публикация материалов согласована с администрацией медицинского учреждения. Всем пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки по стандартному протоколу при поступлении, а также в динамике в ходе лечения: через 5–7 дней, перед выпиской, при ухудшении или отсутствии эффекта от проводимой терапии – каждые 3 дня (всего 3 692).

Лучевая диагностика воспалительных изменений легочной ткани и их динамики у больных с COVID-19 проводилась на основании Методических рекомендаций Департамента здравоохранения г. Москвы от 17.04.2020 (версия № 2). Чувствительность метода составила 99,7 %, специфичность – 98,2 %. Задачей проводимых исследований на начальном этапе было выявление патогномоничных КТ-признаков COVID-19 (двусторонний, полисегментарный, периферический характер поражения, симптом «матового стекла», консолидация легочной ткани и т. д.), распространенности (процент поражения), степени тяжести воспалительного процесса. В ходе лечения по данным МСКТ оценивали наличие новых участков снижения пневматизации легких, угрожающих жизни осложнений – ОРДС (рис. 1), а также рентгенологических признаков регрессирования воспалительных изменений.

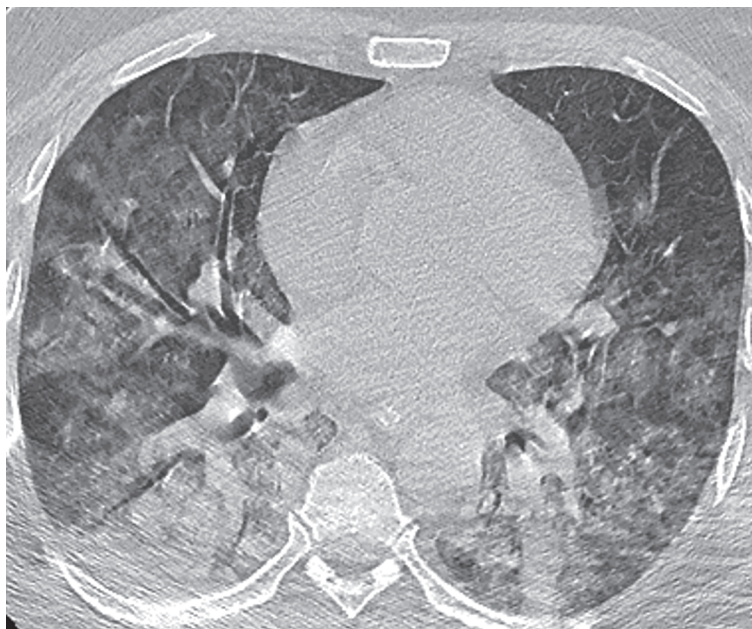


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки больной Т. 45 лет с COVID-19, острый респираторный дистресс-синдром

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании анализа данных обследованных больных выделены наиболее часто встречающиеся рентгеноморфологические особенности разрешения воспалительных изменений в легких при COVID-19.

У 43,6 % больных ($n = 432$) процесс регрессирования вирусной пневмонии начинался после пиковой стадии (с 10–14-го дня заболевания), когда участки

консолидации легочной ткани вновь приобретали вид «матового стекла» (резидуальное «матовое стекло»), что рентгеноморфологически не противоречит ранней стадии заболевания (рис. 2). Разрешение воспалительных изменений в легких у этой категории больных было полным, фиброзирование легочной ткани не наблюдалось. Такой тип течения COVID-19 и клинически, и рентгенологически расценивался как благоприятный.



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки больной М. 42 лет с COVID-19:
а) через 5 дней после начала заболевания (консолидация легочной ткани);
б) через 20 дней (резидуальное «матовое стекло»)

При классическом варианте течения COVID-19 консолидация легочной ткани трансформировалась в участки пневмофиброза с резким увеличением

денситометрической плотности до 40–50 HU у 14,7 % (n = 146) больных (рис. 3).

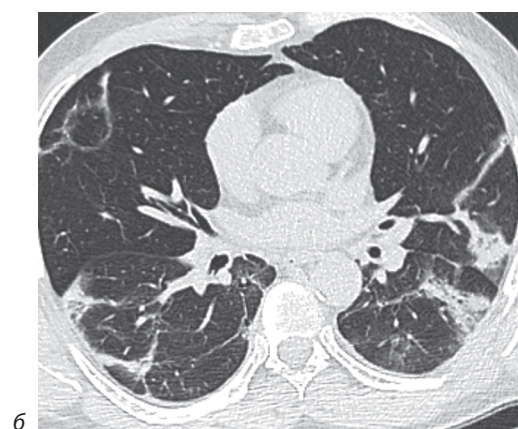
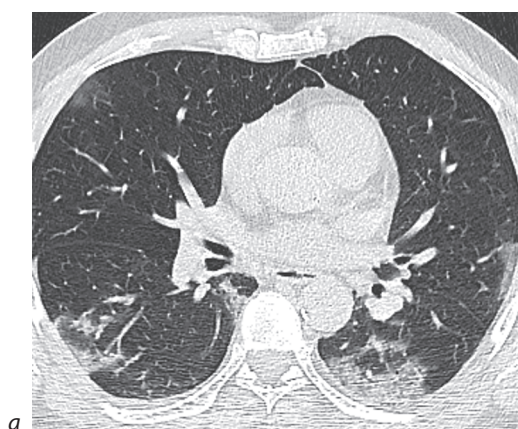


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки больного И. 60 лет с COVID-19:
а) через 15 дней после начала заболевания (консолидация легочной ткани);
б) через 25 дней (фиброзирование)

В дальнейшем степень фиброзирования легочной ткани либо регрессировала – у 9,7 % (n = 94) больных (рис. 4), либо сохранялась и усиливалась – у 5,3 %

(n = 52) пациентов в течение всего периода наблюдения (рис. 5).

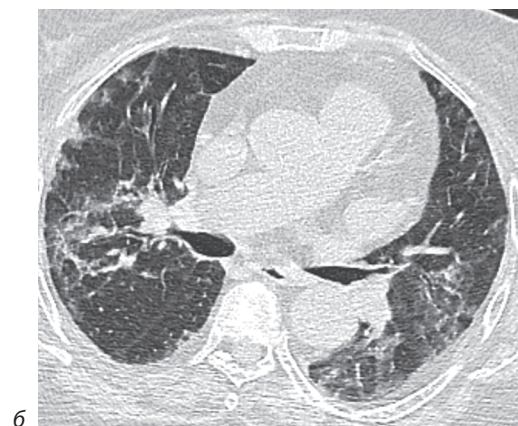
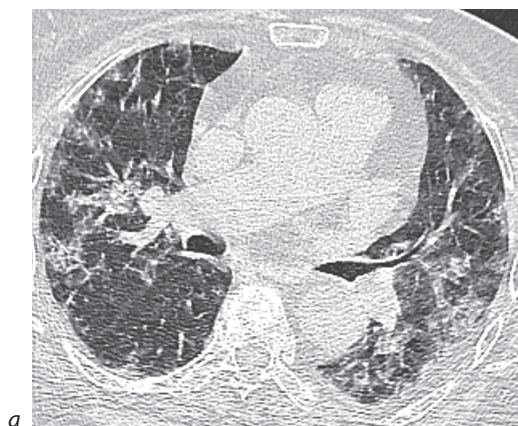
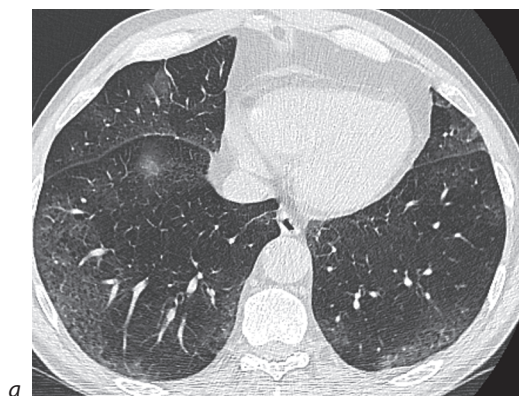


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки больного Р. 63 лет с COVID-19:
а) через 25 дней после начала заболевания (фиброзирование легочной ткани);
б) через 35 дней (регрессирование фиброзирования)



а

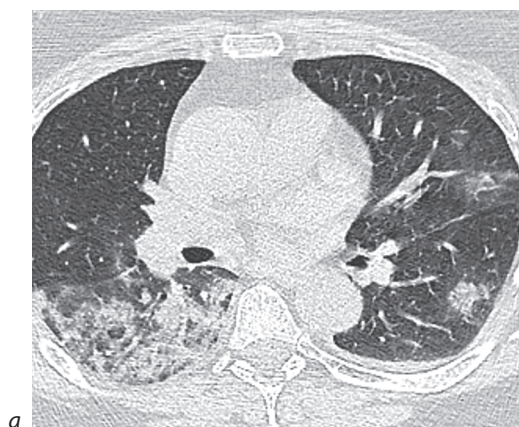


б

Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки больного С. 65 лет с COVID-19:
а) через 25 дней после начала заболевания (фиброзирование легочной ткани);
б) через 35 дней (нарастание фиброирования)

В ряде случаев при рентгеноморфологической картине у 22,4 % (n = 222) больных с COVID-19 в стадии

разрешения наблюдались участки как пневмофиброза, так и резидуального «матового стекла» (рис. 6).



а



б

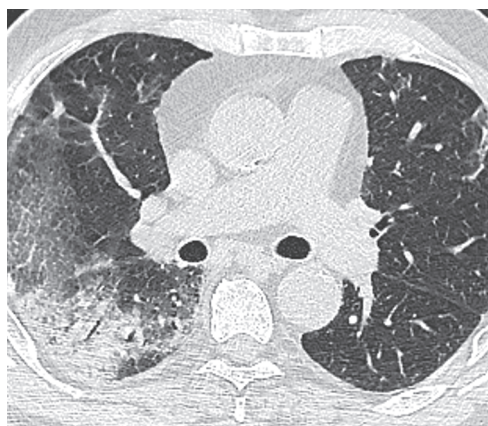
Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки больного И. 57 лет с COVID-19:
а) через 5 дней после начала заболевания (консолидация легочной ткани);
б) через 15 дней (фиброзирование и участки резидуального «матового стекла»)

Кроме того, при обследовании больных с COVID-19 в ряде случаев выявляли атипичные варианты течения воспалительного процесса в легких: волнообразный – у 12,7 % (n = 126) и затяжной – у 6,5 % (n = 64) больных.

При волнообразном варианте в процессе лечения наблюдалось ухудшение состояния больных и появление так называемой «второй пиковой фазы» (после 14-го дня) (рис. 7).



а



б

Рис. 7. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки больного У. 68 лет с COVID-19:
а) через 17 дней после начала заболевания (участки резидуального «матового стекла»);
б) через 24 дня (повторная консолидация легочной ткани)

В случае затяжного течения у больных COVID-19 участки консолидации легочной ткани наблюдались по данным МСКТ достаточно долго (до месяца) (рис. 8). При этом рентгеноморфологическая картина

у этих больных явно не соответствовала (запаздывала) клиническому течению воспалительного процесса в легких.

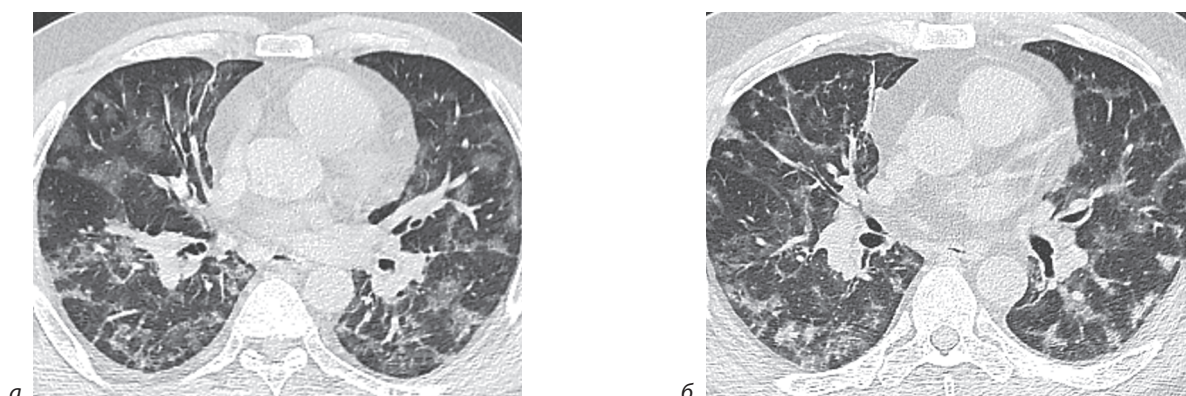


Рис. 8. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки больного Ш. 49 лет с COVID-19:
а) через 9 дней после начала заболевания (консолидация легочной ткани);
б) через 22 дня (продолжается консолидация легочной ткани)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рентгеноморфологические данные об изменении легочной ткани, получаемые при МСКТ, являются достоверными признаками особенностей разрешения,

а также прогнозирования течения пневмонии, ассоциированной с COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика : учеб.-метод пособие. М. : Департамент здравоохранения г. Москвы, 2020. 71 с.
2. Шлемская В. В., Хатеев А. В., Просин В. И. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: краткая характеристика и меры по противодействию ее распространению в Российской Федерации // Медицина катастроф. 2020. № 1. С. 57–61.
3. Морозов С. П., Владимировский А. В., Ледикова Н. В. и др. Телемедицинские технологии (телерадиология) в службе лучевой диагностики. Сер. Лучшие практики лучевой и инструмент. диагностики. Вып. 21. М., 2018. 58 с.
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) : времен. метод. рек. М-ва здравоохранения РФ. Версия 2 (03.02.2020). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73406661/> (дата обращения: 01.05.2021).
5. Морозов С. П., Владимировский А. В., Ветшева Н. Н. и др. Референс-центр лучевой диагностики: обоснование и концепция // Менеджер здравоохранения. 2019. № 8. С. 25–34.

REFERENCES

1. Novaya koronavirusnaya infektsiia (COVID-19): etiologiia, epidemiologiia, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika: ucheb.-metod posobie. Moscow: Departament zdoravookhraneniia g. Moskv, 2020. 71 p. (In Russian).
2. Shlemskaya V. V., Khateev A. V., Prosin V. I. et al. New Coronavirus Infection COVID-19: A Brief Description and Measures to Counter its Spread in the Russian Federation // Medicine of Catastrophes. 2020. No. 1. P. 57–61. (In Russian).
3. Morozov S. P., Vladimirovskii A. V., Ledikhova N. V. et al. Telemeditsinskie tekhnologii (teleradiologiia) v sluzhbe luchевой diagnostiki. Ser. Luchshie praktiki luchевой i instrument. diagnostiki. Iss. 21. Moscow, 2018. 58 p. (In Russian).
4. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (2019-nCoV): vremen. metod. rek. M-va zdoravookhraneniia RF. Versiia 2 (03.02.2020). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73406661/> (accessed: 01.05.2021). (In Russian).
5. Morozov S. P., Vladimirovsky A. V., Vetsheva N. N. et al. Reference Center for Radiation Diagnostics: Rationale and Concept // Health Manager. 2019. No. 8. P. 25–34. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гаус Анна Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-рентгенолог рентгенологического отделения, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: gaa_74_78@mail.ru

Климова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; заведующая рентгенологическим отделением, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: knv@mail.ru

Гаус Иван Алексеевич – студент, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: gaa_74_78@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Anna A. Gaus – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Multidisciplinary Clinical Education Department, Medical Institute, Surgut State University; Radiologist, Department of Radiology, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: gaa_74_78@mail.ru

Natalya V. Klimova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Multidisciplinary Clinical Education Department, Medical Institute, Surgut State University; Head, Department of Radiology, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: knv@mail.ru

Ivan A. Gaus – Student, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: gaa_74_78@mail.ru

ЗНАЧИМОСТЬ ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИИ И СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ШЕЙНОГО РЕБРА

Ф. Р. Рафиев¹, Д. Д. Султанов^{1, 2}, Дж. А. Рахмонов¹, А. Н. Камолов², М. С. Саидов¹

¹ Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан

² Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель – оценка значимости результатов электронейромиографии и спиральной компьютерной томографии в диагностике и хирургическом лечении синдрома шейного ребра. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов обследования и хирургического лечения 72 пациентов в возрасте от 16 до 46 лет, оперированных в плановом порядке по поводу синдрома шейного ребра за период 2013–2019 гг. **Результаты.** У больных I группы (n = 48) послеоперационные осложнения в виде брахиоплексита наблюдались в 16,7 % случаев (n = 8), повреждение диафрагмального нерва – в 4,1 % (n = 2) случаев, гемо- и пневмоторакс – у 2 (4,1 %) больных. Больным II группы (n = 24) для выбора оптимального хирургического доступа дополнительно проводилась электронейромиография и спиральная компьютерная томография, что позволило снизить частоту ранних послеоперационных осложнений: удалось ликвидировать аномалии лестничных мышц в 58 % случаев (n = 14); фиброзные тяжи, сдавливающие сосудисто-нервный пучок, – в 42 % (n = 10) случаев. Брахиоплексит наблюдался в 4,2 % случаев, что на порядок меньше, чем в I группе. Других осложнений во II группе, а также летальных исходов в обеих группах не было.

Ключевые слова: синдром шейного ребра, электронейромиография, спиральная компьютерная томография.

Шифр специальности: 14.01.17 Хирургия.

Автор для переписки: Рафиев Фирузджон Расулджонович, e-mail: rafiev-f.r@mail.ru

SIGNIFICANCE OF ELECTRONEUROMYOGRAPHY AND SPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT OF CERVICAL RIB SYNDROME

F. R. Rafiev¹, D. D. Sultanov^{1, 2}, D. A. Rakhmonov¹, A. N. Kamolov², M. S. Saidov¹

¹ Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Avicenna Tajik Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

The study aims to assess the significance of the results of electroneuromyography and spiral computed tomography in the diagnostics and surgical treatment of cervical rib syndrome. **Material and methods.** The analysis of examination and surgical treatment of 72 patients, aged 16 to 46 years, operated for cervical rib syndrome for the period 2013–2019 is carried out. **Results.** In patients of group I (n = 48), the following postoperative complications were found: brachioplexitis in 16.7% (n = 8) of cases, phrenic nerve injury in 4.1% (n = 2) of cases, hemothorax and pneumothorax in two (4.1%) patients. Patients of group II (n = 24) additionally underwent electroneuromyography and spiral computed tomography for selection of the optimal surgical approach, which made it possible to reduce the incidence of early postoperative complications. It was possible to eliminate anomalies of the scalene muscles in 58% (n = 14) of cases; fibrous cords compressing the neurovascular bundle in 42% (n = 10) of cases. Brachioplexitis was observed in 4.2% of cases, which is less than in group I. There were no other complications in group II, as well as deaths in both groups.

Keywords: cervical rib syndrome, electroneuromyography, spiral computed tomography.

Code: 14.01.17 Surgery.

Corresponding Author: Firuzdzhon R. Rafiev, e-mail: rafiev-fr@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Одной из причин развития хронической ишемии верхних конечностей являются экстравазальные компрессии сосудисто-нервного пучка (СНП) у выхода из грудной клетки. Под компрессией СНП подразумевают нервно-сосудистые расстройства, обусловленные сдавлением СНП в области костно-мышечного треугольника. Эти синдромы в литературе встречаются под разными названиями: «синдром грудного выхода», «синдром компрессии при выходе из грудной клетки», «синдром верхней грудной апертуры», «синдром шейных ребер» и др. [1–4].

В развитии этого патологического процесса немаловажную роль играет множество факторов врожденного и приобретенного характера: к приобретенным относят перелом ключиц и ребер либо гипертрофию мышц на фоне занятий спортом; среди врожденных различают костные, мышечные и фиброзные структуры, сдавливающие СНП [2, 5, 6]. В практике наиболее часто встречаются такие синдромы компрессии СНП, как добавочное шейное ребро, костно-клавикулярный синдром и скаленус-синдром.

Шейное ребро является второй по частоте встречаемости причиной компрессии СНП, распространенность которой, по некоторым сведениям, составляет 0,58–6,2 % [3, 7]. Однако достоверных и однозначных данных распространенности этого синдрома нет, так как более чем в 80 % случаев патология не проявляет ярких клинических признаков, а диагностика является находкой [7]. Сдавление компонентов СНП зависит от длины шейного ребра, аномалии развития грудной клетки и позвоночника [1, 5]. Компрессия подключичной артерии происходит при длине добавочного ребра более 5,0 см, а при небольших размерах наблюдается сдавление ветвей плечевого сплетения [8].

В зависимости от сдавления тех или иных структур СНП в клинической картине синдрома шейного ребра возможно превалирование симптомов артериальной или венозной недостаточности и неврологических расстройств со стороны верхних конечностей. При этом большинство исследователей указывают на превалирование частоты неврологических форм син-

дрома 72–85 ≥ 0,4–1,2 % [8, 9]. Из-за отсутствия объективных и специфичных клинических проявлений проблема часто диагностируется поздно, при этом больные лечатся по поводу других заболеваний, что ведет к снижению качества жизни, а иногда к ограничению или даже потере трудоспособности на фоне развития осложнений [10–12].

Клинические проявления патологии достигают своего пика в наиболее трудоспособном возрасте (18–30 лет), что делает актуальной проблему социальной и трудовой реабилитации таких пациентов.

Вместе с тем остаются до конца не изученными возможности электронейромиографии (ЭНМГ) и спиральной компьютерной томографии (СКТ) в диагностике синдрома шейного ребра, что делает обоснованными дальнейшие исследования в этом направлении.

Цель – оценка значимости результатов электронейромиографии и спиральной компьютерной томографии в диагностике и хирургическом лечении синдрома шейного ребра.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу исследования положен анализ результатов обследования и хирургического лечения 72 пациентов в возрасте от 16 до 46 лет (18 (25 %) мужчин и 54 (75 %) женщины), оперированных в плановом порядке по поводу синдрома шейного ребра (СШР) в отделении сосудистой хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии за период 2013–2019 гг.

В зависимости от применения методов диагностики больные были разделены на II группы. Основная группа (I) состояла из 48 больных (66,5 %), которым поставлен диагноз на основании клинико-anamнестических данных, результатов проведения функциональных стресс-тестов и рентгенографии шейно-грудного отдела с охватом I ребра в прямой проекции. Группу II составили 24 пациента (33,5 %), которым кроме стандартных методов дополнительно выполнены ЭНМГ и СКТ.

Как следует из табл. 1, при проведении функциональных проб и стресс-теста превалировала неврологическая симптоматика синдрома.

Таблица 1

Стандартные методы обследования пациентов, госпитализированных по поводу синдрома шейного ребра

Стандарты обследования		I гр.		II гр.	
		Абс.	%	Абс.	%
Анамнез		48	100	24	100
Клиническая симптоматика		48	100	24	100
Функциональные пробы	проба Идена	27	56,2	16	66,7
	проба Адсона	21	43,8	18	75
Стресс-тест Русса		44	91,7	21	87,5
Обзорная R-графия шейно-грудного отдела в 2 проекциях		48	100	24	100
Электронейромиография		-		24	100
Спиральная компьютерная томография		-		24	100

Метод СКТ позволяет определить детальную топографическую картину обследуемой области, в том числе провести рентген-исследование негативных фиброзно-мышечных элементов, компримирующих СНП. СКТ проводилась аппаратом «Neuro Soft» в режиме исследований мягкотканых (+40 HU) и костных (+400 и выше HU) образований по шкале Хаунсфилда с соблюдением стандартов обследования.

ЭНМГ проводилась по общепринятой методике на электронейромиографе «Нейро-МВП». Всем пациентам проводилась стимуляционная ЭНМГ с интерпретацией амплитуды и длительности М- и F-ответов, определением скорости распространения возбуждения по моторным (СРВм) и двигательным порциям нервов верхних конечностей: n. radialis, n. ulnaris, n. medianus, n. axillaris, n. suprascapularis и n. acessorius.

Анализ полученных результатов исследования включал обработку данных методами вариационной статистики. Количественные показатели выражали в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Значимость различий изучаемых показателей в исследуемых группах определена с помощью парного t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Колмогорова – Смирнова. Статистическую значимость установленных различий оценили

по уровню $p < 0,05$. Обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica for Windows, версия 6 [13]. Чувствительность и специфичность методов СКТ и ЭНМГ оценивали методом лучевого исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Симптоматика СШР проявлялась скудностью клинических признаков и зависела от компрессии той или иной структуры СНП. Основными и наиболее частыми жалобами пациентов являлись различной интенсивности боли в области шеи, над- и подключичной ямок с иррадиацией в лопаточную область, а также область плеча, предплечья и кисти. Следует отметить, что из общего количества пациентов в 21 % случаев выявлены признаки вторичного синдрома Рейно. Клиническая симптоматика СШР основывалась прежде всего на результатах проведенных функциональных проб Идена или Адсона и неврологического стресс-теста Русса. Всем пациентам, независимо от проявления клинических признаков, выполнена рентгенография шейно-грудного отдела позвоночника, что позволило обнаружить дополнительные шейные ребра, измерить их длину и ширину (рис. 1).

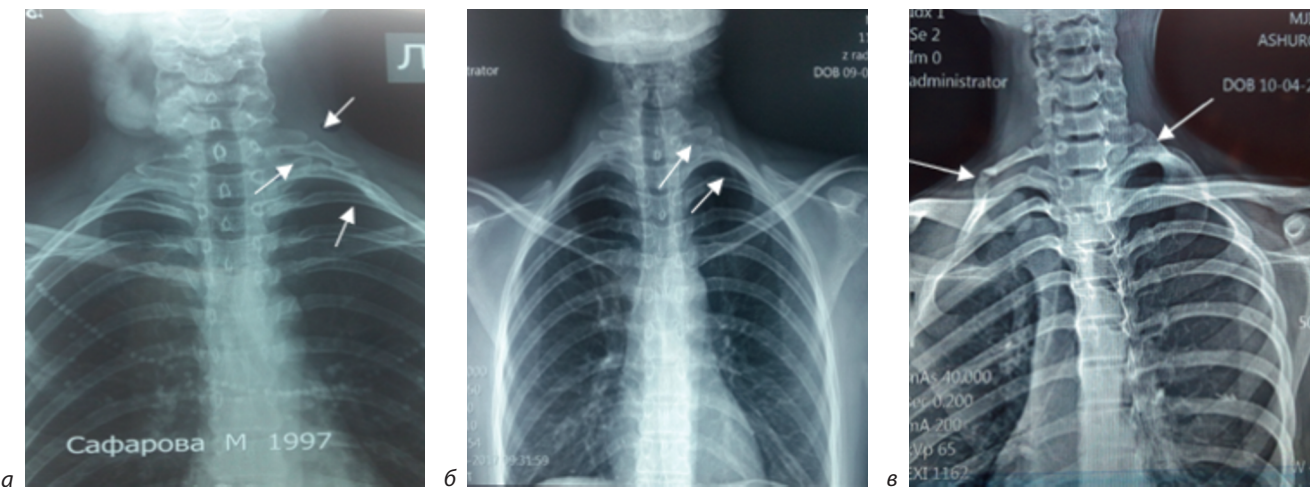


Рис. 1. Рентгенография больных с различными вариантами синдрома шейного ребра и дополнительными шейными ребрами:
а) с ложным суставом длиной более 5 см;
б) с дистальным концом у верхушки левого легкого;
в) с обеих сторон

При рентгенографии у всех больных обеих групп (как среди мужчин, так и среди женщин) выявлены до-
полнительные шейные ребра различной длины и ширины (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных по полу, локализации, длине и ширине шейных ребер

Диагностическая находка шейных ребер	Муж. (n)	Жен. (n)	Ср. длина (см.)	Ср. ширина (см.)	С образованием ложного сустава (n)
Билатерально	2	12	6,0 ± 0,5	1,5 ± 0,7	-
Справа	7	19	6,2 ± 0,6	2,2 ± 0,5	7
Слева	9	23	5,5 ± 1,0	1,8 ± 0,6	12
Всего	18	54	-	-	19

При анализе рентгенологических снимков пациентов обеих групп в 47,2 % случаев (n = 34) кроме шейных ребер выявлены сопутствующие патологии, которые могли спровоцировать усиление болевой симптоматики при СШР: шейно-грудной остеохондроз – у 17 (50 %); сколиоз – у 5 (14,7 %); утолщение

поперечных отростков С6 – у 12 (35,2 %) пациентов. Несмотря на информативность рентгенологических снимков, больным группы II (n = 24) выполнена СКТ с целью выявления мышечных и фиброзно-мышечных аномалий, компримирующих элементы СНП с СШР (рис. 2).

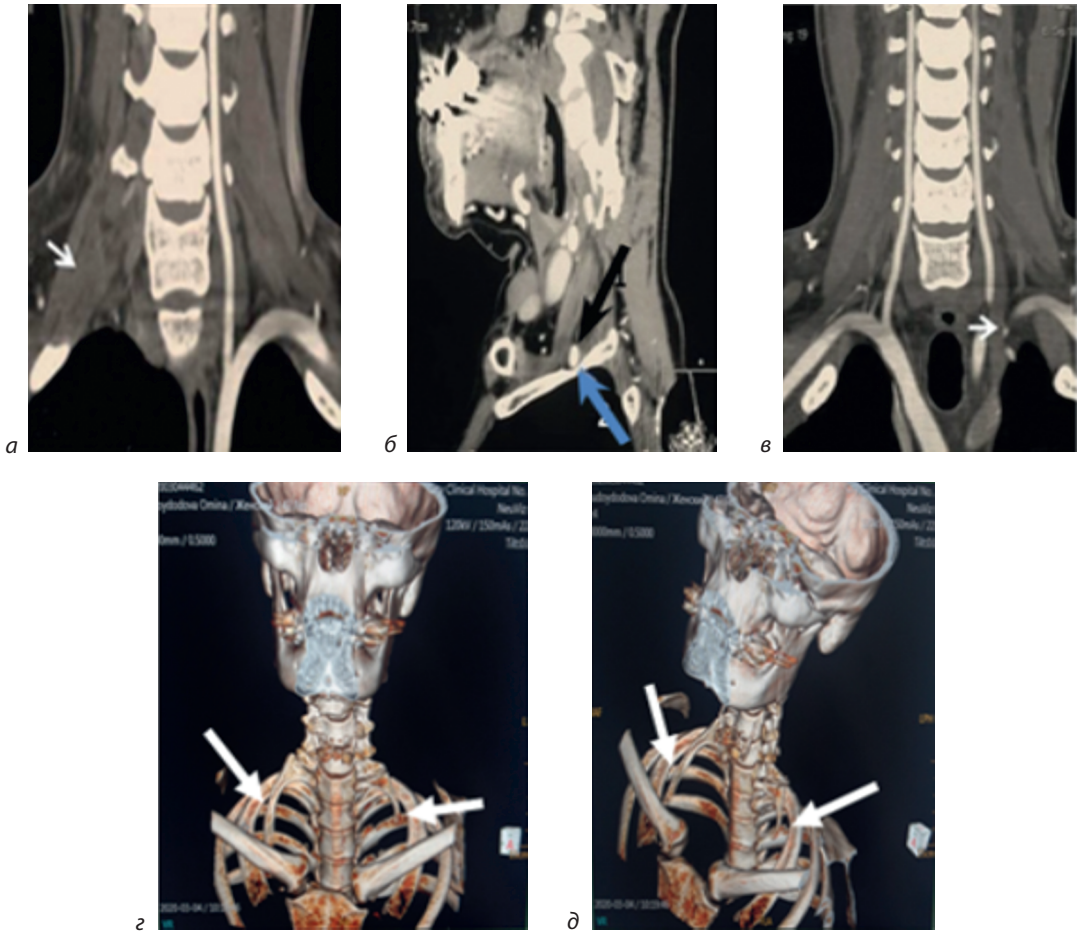


Рис. 2. Спиральная компьютерная томография: срезы с аномалиями, сдавливающими сосудисто-нервный пучок: а) гипертрофированные лестничные мышцы; б) компрессия подключичной артерии передней лестничной мышцей; в) аномальная ножка передней лестничной мышцы; г, д) 3D-срезы аномальных шейных ребер в двух проекциях

Анализ чувствительности и специфичности методов диагностики (рентгенография, СКТ и ЭНМГ) при различных повреждениях шейного ребра у больных

группы II оценивали методом лучевого исследования (табл. 3).

Таблица 3

Чувствительность и специфичность методов диагностики при синдроме шейного ребра

Методы обследования	Разновидности повреждений					
	Добавочное шейное ребро		Гипертрофированные или аномальные лестничные мышцы		Компрессия нервов плечевого сплетения	
	Ч (%)	С (%)	Ч (%)	С (%)	Ч (%)	С (%)
Рентгенография	100	100	-	-	-	-
СКТ	100	100	100	100	100	100
ЭНМГ	-	-	-	-	99 (95,5–99,9)*	99 (95,5–99,9)*

Примечание: Ч – чувствительность; С – специфичность; СКТ – спиральная компьютерная томография; ЭНМГ – электронейромиография; * – различия статистически значимы в сравнении с СКТ.

Полученные диагностические данные свидетельствуют о том, что СКТ является методом выбора при диагностике СШР. Чувствительность и специфичность рентгенографии и СКТ при вышеуказанной патологии у пациентов II группы – 100 %, а при ЭНМГ – 99 %.

СКТ дает лучший обзор, а также позволяет повысить дифференцирование ткани различной плотности в области сдавления СНП, что не может не отражаться на качестве выявления этиологического фактора

сдавления. Методика удобна в применении, позволяет значительно снизить время проведения исследования, а также улучшить качество получаемых снимков, что делает ее безопаснее и информативнее для выполнения у лиц с подозрением на синдром шейного сдавления.

При СКТ кроме костных аномалий, описанных ранее, выявлены следующие аномалии, сдавливающие элементы СНП (табл. 4).

Таблица 4

Фиброзно-мышечные аномалии, сдавливающие структуры СНП

Элементы, сдавливающие СНП		Количество больных (n)
Аномалии передней лестничной мышцы	гипертрофированная передняя лестничная мышца	4
	удлиненная сухожильная часть передней лестничной мышцы и смещение места ее прикрепления к I ребру	6
	добавочная ножка передней лестничной мышцы	4
Фиброзные аномалии	фиброз мышечных волокон лестничных мышц	2
	костно-фиброзные перетяжки	8
Всего		24

Следует отметить, что при нативном режиме СКТ у 2 пациентов группы II выявлено постстенотическое расширение III порции подключичной артерии, обусловленное компрессией добавочным шейным ребром.

С целью определения тяжести сдавления ветвей плечевого сплетения и оценки характера нарушений проводимости по двигательным и чувствительным

волокам срединного и локтевого нервов больным группы II (n = 24) выполнена ЭНМГ (табл. 5).

В результате анализа показателей ЭНМГ получено достоверное снижение скорости проводимости импульсов (СПИ афф.) по чувствительным волокнам верхних конечностей (p < 0,05). Проводимость по двигательным волокнам была статистически значимо снижена.

Таблица 5

Изменения показателей ЭНМГ срединного нерва у больных с шейным ребром

Показатели ЭНМГ	Среднее значение показателей	Среднее значение показателей в норме	Достоверность
СПИ афф. D м/с	38,5 ± 10,1 38,4 ± 11,3	61,0 ± 2,6	P < 0,05 P < 0,05
СПИ эфф. D м/с	55,5 ± 15,4 52,4 ± 10,9	57,5 ± 2,2	P > 0,05 P < 0,05
ДЕD S	234,0 ± 82,2 219,0 ± 63,1	307,0 ± 39,2	P < 0,05 P < 0,05
Латентный D период S м/с	4,3 ± 2,19 4,4 ± 1,39	13,5 ± 2,0	P < 0,05 P < 0,05
Макс. D амплитуда S мкВ	9,6 ± 6,4 10,3 ± 4,2	13,3 ± 1,9	P < 0,05 P < 0,05

Количество двигательных единиц (ДЕ) в больных конечностях было уменьшено, при этом средние показатели ДЕ составили 234,0 ± 82,2 и 219,0 ± 63,1 соответственно. В норме эти показатели соответствуют 307,0 ± 39,2. Также отмечалось снижение М-ответов.

Аналогичные результаты были получены при ЭНМГ локтевого нерва (табл. 6). Показатели ЭНМГ указывают на сдавление нервных стволов, которое учитывалось во время оперативного лечения для их декомпрессии.

Показатели ЭНМГ	Среднее значение показателей	Среднее значение показателей в норме	Достоверность
СПИ афф. D м/с	41,7 ± 13,9 40,0 ± 14,1	62,5 ± 2,6	p < 0,05 p < 0,05
СПИ эфф. D м/с	51,4 ± 13,4 54,0 ± 12,1	62,5 ± 3,0	p < 0,05 p < 0,05
ДЕД S	252,3 ± 68,0 263,4 ± 78,4	330,0 ± 26,0	p < 0,05 p < 0,05
Латентный D период S м/с	5,6 ± 1,19 5,7 ± 2,03	26,2 ± 2,0	p < 0,05 p < 0,05

У больных группы I (n = 48) послеоперационные осложнения в виде брахиоплексита наблюдались в 16,7 % случаев (n = 8), повреждение диафрагмально-го нерва – в 4,1 % (n = 2), гемопневмоторакс – в 4,1 % (n = 2) случаев.

У больных группы II (n = 24), которым дополнительно проводили ЭНМГ и СКТ, до операции удалось выявить основные причины компрессии СНП и выбрать оптимальный хирургический доступ, что позволило снизить частоту ранних послеоперационных осложнений. Благодаря СКТ, кроме резекции шейного ребра, удалось ликвидировать аномалии лестничных мышц в 58 % случаев (n = 14); фиброзные тяжи, сдавливающие СНП, – в 42 % (n = 10) случаев.

Брахиоплексит наблюдался в 4,2 % случаев, что на порядок меньше, чем в группе I. Других осложнений в группе II, а также летальных исходов в обеих группах не выявлено.

Таким образом, комбинация СКТ с ЭНМГ позволяет определить не только анатомические особенности поражения и этиологический фактор, но и функциональное состояние пораженного нервного ствола. Применение обеих методик значительно увеличивает шанс на удачное оперативное вмешательство за счет планирования и правильного выбора метода хирургического вмешательства при СШД.

По некоторым оценкам, неправильная диагностика СШД обусловлена недообследованием пациентов и разнообразием клинических признаков и составляет 17,1 % [14], по другим – послеоперационные осложнения данной патологии встречаются в 8,1 % случаев и зависят от недооценки топографо-анатомических особенностей при обследовании пациентов перед операций, а также от опыта хирурга [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимость спиральной компьютерной томографии и электронейромиографии в диагностике и хирургическом лечении синдрома шейного ребра очень высока, поскольку до операции позволяет полноценно оценить все анатомические структуры, участвующие в сдавлении сосудисто-нервного пучка, и определить степень нарушения чувствительности или проводимости по нервным волокнам верхних конечностей.

Хорошие результаты были достигнуты благодаря большей информативности СКТ и ЭНМГ, их высокой чувствительности и специфичности, что позволило улучшить результаты хирургического лечения и снизить частоту осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА	REFERENCES
1. Lokanayaki V. Cervical Rib a Clinical Case Report // National Journal of Clinical Anatomy. 2014. Vol. 3, No. 4. P. 240–243.	1. Lokanayaki V. Cervical Rib a Clinical Case Report // National Journal of Clinical Anatomy. 2014. Vol. 3, No. 4. P. 240–243.
2. Mashani A. A., Salhotra N., Ali A. et al. Cervical Rib: Dept of Neurosurgery Khoula Hospital Muscat Oman Experience: A Critical Analysis // American Journal of Medical Case Report. 2017. Vol. 5, No. 2. P. 43–47.	2. Mashani A. A., Salhotra N., Ali A. et al. Cervical Rib: Dept of Neurosurgery Khoula Hospital Muscat Oman Experience: A Critical Analysis // American Journal of Medical Case Report. 2017. Vol. 5, No. 2. P. 43–47.
3. Sharma D. K., Sharma V., Rathore M. Prevalence of ‘Cervical Rib’ and its Association with Gender, Body Side, Handedness and Other Thoracic Bony in a Population of Central India // Indian Journal of Basic and Applied Medical Research. 2014. Vol. 3, No. 2. P. 593–597.	3. Sharma D. K., Sharma V., Rathore M. Prevalence of ‘Cervical Rib’ and its Association with Gender, Body Side, Handedness and Other Thoracic Bony in a Population of Central India // Indian Journal of Basic and Applied Medical Research. 2014. Vol. 3, No. 2. P. 593–597.
4. Singh V. K., Jeyaseelan L., Kyriacou S. et al. Diagnostic Value of Magnetic Resonance Imaging in Thoracic Outlet Syndrome // Journal of Orthopaedic Surgery. 2014. Vol. 22, No. 2. P. 228–231.	4. Singh V. K., Jeyaseelan L., Kyriacou S. et al. Diagnostic Value of Magnetic Resonance Imaging in Thoracic Outlet Syndrome // Journal of Orthopaedic Surgery. 2014. Vol. 22, No. 2. P. 228–231.

5. Terzi R., Özer T. Pseudoarthrosis of Cervical Rib and 1st Exocytosis in a Patient Presenting with a Supraclavicular Mass: Case Report // *Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Sciences*. 2016. Vol. 19, No. 3. P. 216–218.
6. Dixit M., Gan M., Nishanimath N. et al. Double Cervical Rib with Uncommon Presentation // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010. Vol. 26, No. 1. P. 30–33.
7. Spadliński Ł., Cecot T., Majos A. et al. The Epidemiological, Morphological, and Clinical Aspects of the Cervical Ribs in Humans // *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research Internatinal*. 2016. Vol. 10. P. 1–7.
8. Klaassen Z., Sorenson E., Tubbs R. S. et al. Thoracic Outlet Syndrome: A Neurological and Vascular Disorder // *Clinical Anatomy*. 2014. Vol. 27, No. 5. P. 724–732.
9. Millan G., Casal D., Sagaribay A. et al. Neurogenic Thoracic outlet Syndrome Associated with Cervical Rib // *Acta Reumatologica Portuguesa*. 2013. Vol. 38, P. 98–103.
10. Chandak S., Kumar A. Usefulness of 3D CT in Diagnosis of Cervical Rib Presenting as Supraclavicular Swelling of Short Duration // *J Clin Diagn Res*. 2014. No. 8 (5). P. RD01–RD2. DOI 10.7860/JCDR/2014/7977.4374.
11. Муин Р., Магомедов Р. К., Цуладзе И. И. Клинико-диагностические особенности в хирургическом лечении синдрома верхней грудной апертуры // *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*. 2015. Т. 79, № 2. С. 55–63.
12. Султанов Д. Д., Тухтаев Ф. М., Курбанов Н. Р. Трансаксиллярная резекция первого ребра при костно-клавикулярном синдроме // *Новости хирургии*. 2014. Т. 22, № 4. С. 449–456.
13. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // *Наука и здравоохранение*. 2016. № 2. С. 5–28.
14. Султанов Д. Д., Тухтаев Ф. М., Курбанов Н. Р. Выбор метода операции при костоклавикулярном синдроме // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014. Т. 7, № 5. С. 57–61.
15. Nguyen T., Baumgarther F., Nelems B. Bilateral Rudimentary First Ribs as a Cause of Thoracic Outlet Syndrome // *Journal of the National Medical Association*. 1997. Vol. 89, No. 1. P. 69–73.
16. Gholap A. P., Gandhi K. L., Patel A. N. An Unusual Presentation of Cervical Rib with Chronic Brachial Artery Thrombosis: A Case Report // *Indian Journal of Applied Research*. 2015. Vol. 5, No. 2. P. 491–493.
5. Terzi R., Özer T. Pseudoarthrosis of Cervical Rib and 1st Exocytosis in a Patient Presenting with a Supraclavicular Mass: Case Report // *Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Sciences*. 2016. Vol. 19, No. 3. P. 216–218.
6. Dixit M., Gan M., Nishanimath N. et al. Double Cervical Rib with Uncommon Presentation // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010. Vol. 26, No. 1. P. 30–33.
7. Spadliński Ł., Cecot T., Majos A. et al. The Epidemiological, Morphological, and Clinical Aspects of the Cervical Ribs in Humans // *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research Internatinal*. 2016. Vol. 10. P. 1–7.
8. Klaassen Z., Sorenson E., Tubbs R. S. et al. Thoracic Outlet Syndrome: A Neurological and Vascular Disorder // *Clinical Anatomy*. 2014. Vol. 27, No. 5. P. 724–732.
9. Millan G., Casal D., Sagaribay A. et al. Neurogenic Thoracic outlet Syndrome Associated with Cervical Rib // *Acta Reumatologica Portuguesa*. 2013. Vol. 38, P. 98–103.
10. Chandak S., Kumar A. Usefulness of 3D CT in Diagnosis of Cervical Rib Presenting as Supraclavicular Swelling of Short Duration // *J Clin Diagn Res*. 2014. No. 8 (5). P. RD01–RD2. DOI 10.7860/JCDR/2014/7977.4374.
11. Muin R., Magomedov R. K., Tsuladze I. I. Clinical and Diagnostic Features in the Surgical Treatment of Upper Thoracic Aperture Syndrome // *Journal "Issues of Neurosurgery named after N. N. Burdenko"*. 2015. Vol. 79, No. 2. P. 55–63. (In Russian).
12. Sultanov D. D., Tukhtaev F. M., Kurbanov N. R. Transaxillary Resection of the First Rib in Bone-Clavicular Syndrome // *Surgery News*. 2014. Vol. 22, No. 4. P. 449–456. (In Russian).
13. Grzhibovskiy A. M., Ivanov S. V., Gorbatoва M. A. Comparison of Quantitative Data of Two Independent Samples using Statistica and SPSS Software: Parametric and Nonparametric Criteria // *Science and Health Care*. 2016. No. 2. P. 5–28. (In Russian).
14. Sultanov D. D., Tukhtaev F. M., Kurbanov N. R. The Choice of the Method of Operation for Coclavicular Syndrome // *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2014. Vol. 7, No. 5. P. 57–61. (In Russian).
15. Nguyen T., Baumgarther F., Nelems B. Bilateral Rudimentary First Ribs as a Cause of Thoracic Outlet Syndrome // *Journal of the National Medical Association*. 1997. Vol. 89, No. 1. P. 69–73.
16. Gholap A. P., Gandhi K. L., Patel A. N. An Unusual Presentation of Cervical Rib with Chronic Brachial Artery Thrombosis: A Case Report // *Indian Journal of Applied Research*. 2015. Vol. 5, No. 2. P. 491–493.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рафиев Фирузджон Расулджонович – соискатель, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан.

E-mail: rafiev-fr@mail.ru

Султанов Джавли Давронович – лауреат государственной премии имени Абуали ибни Сино, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан.

E-mail: sultanov57@mail.ru

Рахмонов Джамахон Ахмадович – докторант, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан.

E-mail: jama-7878@mail.ru

Камолов Амирубло Назриевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 2, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан.

E-mail: rafiev-fr@mail.ru

Саидов Махмадулло Сайфуллоевич – научный сотрудник, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан.

E-mail: mahmad_jon1974@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Firuzdzhon R. Rafiev – Candidate, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan.

E-mail: rafiev-fr@mail.ru

Dzhavli D. Sultanov – Laureate of the State Prize named after Abuali ibni Sino, Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Surgical Diseases Department No. 2, Avicenna Tajik Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan.

E-mail: sultanov57@mail.ru

Jamakhon A. Rakhmonov – Doctoral Candidate, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan.

E-mail: jama-7878@mail.ru

Amirublo N. Kamolov – Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor, Surgical Diseases Department No. 2, Avicenna Tajik Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan.

E-mail: rafiev-fr@mail.ru

Makhmadullo S. Saidov – Researcher, Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan.

E-mail: mahmad_jon1974@mail.ru

ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫЙ ОСТРОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, У БОЛЬНОГО С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Г. Г. Громова^{1, 2}, О. И. Шувалова¹, Л. Н. Верижникова¹, Н. Н. Камка^{1, 2}

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

Цель – представить клинический случай, первично диагностированный как коронавирусная инфекция COVID-19. **Материал и методы.** Проведен анализ ведения случая инфаркта миокарда у больного, первично госпитализированного во временный инфекционный стационар медицинской организации 3-го уровня с подозрением на тяжелое течение коронавирусной инфекции. **Результаты.** Описанный клинический случай, потребовавший междисциплинарного подхода к диагностике и лечению, при правильной маршрутизации помог избежать ряда ошибок, правильно и своевременно оказать медицинскую помощь пациенту и сохранить его жизнь.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, острый коронарный синдром, дифференциальная диагностика.

Шифр специальностей: 14.01.04 Внутренние болезни;
14.01.05 Кардиология.

Автор для переписки: Громова Галина Григорьевна, e-mail: gmvagg@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются важнейшей медико-социальной и демографической проблемой во всем мире и занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения. Особую роль играет высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск, определяющий прогноз сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных тромбозами и эмболиями в первую оче-

редь сосудов сердца и мозга. Вместе с тем тромбоз-эмболический синдром и тромботические клинические проявления представляют сложность для дифференциальной диагностики. В последнее время регистрируют увеличение случаев тромбоз-эмболии легочной артерии (ТЭЛА), что объясняется распространением новой коронавирусной инфекции – Sars-Cov-2, или COVID-19, характеризующейся как пандемия [1, 2].

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED BY ACUTE MITRAL VALVE INSUFFICIENCY IN A PATIENT WITH COVID-19

G. G. Gromova^{1, 2}, O. I. Shuvalova¹, L. N. Verizhnikova¹, N. N. Kamka^{1, 2}

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

The study aims to present a clinical case with an essential diagnosis of coronavirus disease. **Material and methods.** The analysis of the management of myocardial infarction is made. The patient was initially admitted to a temporary hospital for COVID-19 patients of a level 3 medical organization with a suspected severe course of coronavirus disease. **Results.** The described clinical case, which required an interdisciplinary approach to diagnosis and treatment, with correct routing, helped to avoid many mistakes, to provide accurate and timely medical care to the patient, and save his life.

Keywords: coronavirus infection, acute coronary syndrome, differential diagnosis.

Code: 14.01.04 Internal Diseases;
14.01.05 Cardiology.

Corresponding Author: Galina G. Gromova, e-mail: gmvagg@yandex.ru

Инфекция COVID-19 проявляется признаками интоксикации: лихорадкой, утомляемостью, астенизацией и поражением легких (кашлем, одышкой, чувством заложенности в грудной клетке). Известны бессимптомные, симптомные и осложненные формы заболевания, различные по степени тяжести и исходам.

На 15 апреля 2021 г. в России инфекция COVID-19 официально верифицирована у 4 675 153 человек, и в каждом 45-м случае (104 398 человек) она официально установлена как основная причина смерти [3]. В связи с этим и была определена необходимость анализа необычного течения коронавирусной инфекции, потребовавшего мультидисциплинарного лечебно-диагностического подхода.

Цель – провести диагностику сложного случая инфекции COVID-19 с поражением в рамках тромбогеморрагического синдрома легких и сердца, проявившимся развитием острого осложненного инфаркта миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинического случая инфекции COVID-19 с поражением в ее патогенезе одномоментно легких и сердца. Больная госпитализирована во временный инфекционный стационар БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» (СОКБ) в начальный период эпидемии в стране и регионе. Для проведения диагностики и дифференциальной диагностики использован необходимый лабораторный и инструментальный потенциал клинической больницы. Патология диагностирована по актуальным медицинским стандартам и клиническим рекомендациям. У пациента получено информированное согласие на все виды диагностических исследований и лечебной помощи, а также согласие на публикацию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекция COVID-19 протекает в различных клинических вариантах, поражает верхние дыхательные пути, легкие и другие органы [1–6]. Патогенез коронавирусной инфекции определяется ее тропностью к рецептору ангиотензин-превращаемого фермента 2 (АПФ2), экспрессируемому не только в эпителиальных структурах дыхательного тракта, но и на эндотелии сосудов и многих органах человека. Это приводит к тяжелым органным поражениям, осложнениям в виде тромбозов и эмболий и их разнообразным клиническим проявлениям [2, 3], требующим наличия «клинических и морфологических масок» заболевания и проведения дифференциальной диагностики [3], поскольку «...клинические и патологические изменения трудно дифференцировать с полиорганным тромбозом, развивающимся при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС) и тромботической микроангиопатии (ТМА)» [2].

Представлен анализ клинической ситуации, связанной со сложностью диагностики самой коронавирусной инфекции COVID-19, а также проведением дифференциального диагноза с патологией сердечно-сосудистой системы и болезнями, обусловленными ДВС-синдромом.

Больная Т., 54 года, работает медицинской сестрой и страдает несколькими хроническими заболеваниями: серопозитивным ревматоидным артритом, хроническим бронхитом, фиброзно-кистозной

мастопатией, по поводу которой прооперирована 10 лет назад, с отягощенным по ишемической болезни сердца (ИБС) анамнезом (отец перенес инфаркт миокарда). Заболевает остро 19.06.2020. Четкого контакта с больными, имеющими катаральные явления, не имела, за пределы основного места проживания не выезжала и с людьми, вернувшимися из зарубежных поездок, не контактировала, но по роду службы до начала заболевания ежедневно контактировала с большим количеством пациентов. В дебюте острого заболевания – интоксикационный синдром (озноб, потливость, ломота во всем теле, субфебрилитет в сочетании с катаральными явлениями и сухим кашлем). Кроме вышеперечисленных жалоб отмечалась нечеткая и не связанная с физической нагрузкой боль в груди. Начала самостоятельно принимать арбидол и витамин С. На третьи сутки от начала заболевания состояние ухудшилось: присоединилась одышка при незначительной физической нагрузке. В связи с утяжелением одышки начала принимать аспирин и азитромицин, а с 28.06.2020 – синекод, но одышка нарастала, усиливался кашель, слабость, потливость и боль в груди, которую четко охарактеризовать не может. В связи с ухудшением самочувствия, отсутствием эффекта от лечения в период с 19.06.2020 по 29.06.2020 больная на 10-е сутки госпитализирована бригадой скорой помощи во временный инфекционный стационар СОКБ с подозрением на инфекцию Sars-Cov-2. В течение всего периода наблюдения: тахикардия – до 82–96–114 уд/мин, нормотония – до 125/75–130/80 мм Hg.

По результатам проведенной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки на фоне повышенной диффузной пневматизации, сосудистого полнокровия легких и двухстороннего плеврального выпота в S6–S9 правого легкого визуализируются фокусы инфильтрации, не описываемые как «матовое стекло», кроме того, определена кардиомегалия. При подозрении на коронавирусную инфекцию наиболее вероятно стадия R0 Sars-Cov-2-ассоциированной пневмонии. Сатурация SpO₂ = 96 %. По ультразвуковому исследованию (УЗИ) в плевральных полостях объем жидкости – 500 и 100 мл справа и слева соответственно. По анализу крови: анемия с Hb 114 г/л, повышение СОЭ до 20 мм/час, повышение СРБ до 9 мг/л, фибриноген – 4,0 г/л, глюкоза сыворотки – 6,0 ммоль/л, D-димеры – 5,3–5,2 мкг/л (10,5 нормы), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 40,1 сек (1,1 нормы), протромбиновый индекс – 171 % (1,43 нормы), при сывороточном креатинине 74 мкмоль/л скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижена до 76,3 мл/мин/1,73/м².

Таким образом, констатируются синдромы лихорадки, интоксикации, воспаления (лабораторно); повышение D-димеров в 10,5 раз; анемия; гипергликемия; формирующееся острое повреждение почек (ОПП) со снижением СКФ. Дважды проведенные исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление коронавирусной инфекции показали отрицательный результат.

Одышку можно объяснить тяжелым поражением легких, генез которого требует уточнения и на фоне типичных клинико-лабораторных признаков тромбогеморрагического синдрома, или ДВС-синдрома (синдрома дефибрирования, или коагулопатии потребления). Одышка, прогрессирующая до госпитализа-

ции, чувство нехватки воздуха при описанной выше лучевой картине сочетались с потливостью, торакалгиями и формирующейся почечной недостаточностью со снижением впервые СКФ. Лабораторно определена возможная фаза гиперкоагуляции – повышение АЧТВ, увеличение протромбинового индекса, уровня D-димеров до 1,1–1,43–10,5 норм соответственно.

Известно, что на данной стадии (повышенной свертываемости крови) формируется тромбоэмболический синдром с транслокацией тромбов во внутренние органы – в легкие, сердце, почки, сосуды органов брюшной полости, конечностей, мозг. Возможно, у пациентки недифференцированная инфекция явилась первопричиной ДВС-синдрома [7].

Об этом свидетельствуют следующие органые поражения:

1. Прогрессирующие поражения легких с лучевыми признаками легочного полнокровия и гидроторакса (на 10-й и 14-й дни болезни); эхокардиографические (ЭХО-КГ) признаки легочной гипертензии: давление в Tr. Pulmonalis – 34 мм Hg, увеличение левого предсердия до 42 мм, трикуспидальная недостаточность – 2+. Эти инструментальные критерии могут свидетельствовать в пользу тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. На фоне полнокровия легких и гидроторакса, с учетом результатов ЭХО-КГ (при нерасширенном левом желудочке (ЛЖ), отсутствии зон гипо- и акинеза, сохраненной сократимости ЛЖ и фракции выброса 60 %), диагноз «постинфарктный кардиосклероз» маловероятен.

2. Поражение сердца: боли в груди со второго дня болезни не имели четких критериев – синдрома стенокардии, признаков Status anginosus или других клинических проявлений острого коронарного синдрома/инфаркта миокарда (ОКС/ИМ) без симптомов острой сосудистой недостаточности (без резкой слабости и холодного липкого пота, ассоциированных с коронарным синдромом); содержание тропонинов Т1 – 10 нг/л при норме до 23 нг/л, но с нарушением процессов реполяризации переднеперегородочной области ЛЖ, не укладывающихся в динамику изменений на ЭКГ, характерных для ИМ без зубца Q.

3. В стационаре при проведении ЭХО-КГ визуализированы атеросклеротические изменения корня аорты, створок аортального клапана с кальцинатами, что не исключает ИБС, и выраженная митральная недостаточность 3–4+ с дисфункцией папиллярных мышц и отрывом хорд задней стенки митрального клапана (МК) 1–2-го порядка. Диагностированный отрыв хорд МК и острая тяжелая митральная недостаточность могут быть отнесены к осложнениям ИМ, в данной ситуации – появлению болевого синдрома на 10-й день: торакалгии или, вероятно, развившемуся острому ИМ.

4. Поражение почек: СКФ снижена до 76,3 мл/мин/1,73/м² (при норме 80–120 мл/мин/1,73/м²).

Частота тромботических и тромбоэмболических осложнений коронавирусной инфекции при прочих исходах представлена: ДВС-синдромом – чаще чем в каждом третьем случае (34,7 %); ТЭЛА – в каждом десятом (11,9 %) случае; тромбозом сосудов сердца и мозга – в каждом тридцать третьем (3 %) случае; прочими тромбозами – в каждом шестьдесят третьем (1,6 %) случае [3, 8–10].

Дифференциация клинической ситуации у данной коморбидной больной требовала поиска причин

остро развившегося отрыва створок МК и осложненного течения острого ИМ.

Даже при двух отрицательных результатах ПЦР дебют заболевания (лихорадка, воспаление) свидетельствует не в пользу ОКС, но указывает на его инфекционный генез. Данные КТ органов грудной клетки на 10-й день не позволили заподозрить коронавирусную инфекцию, однако выполненное контрольное лучевое исследование на 14-й день от начала заболевания свидетельствует о наличии в прежних участках (S6–S9) очагов инфильтрации, а также появлении в обоих легких диссеминированных участков по типу «матового стекла», относящихся и к рентгенологическому признаку инфекции Sars-Cov-2, и к синдрому EVALI (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury). Последний исключен в связи с отсутствием у больной вредных привычек (не курит, не использует электронные сигареты и вейпы) [11].

Пациентке по поводу острого ИМ осложненного течения проведена кардиохирургическая коррекция митрального клапана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период пандемии коронавирусной инфекции в связи с неблагополучной эпидемиологической ситуацией введены особые формы организации медицинской помощи населению страны: перепрофилирование стационаров в «ковидные клиники», оказание помощи при органических расстройствах больным с хронической патологией. Инфекция COVID-19 чрезвычайно контагиозна, непредсказуема, протекает в условиях многоплановых патогенетических механизмов: «цитокинового шторма», гиперкоагуляции, вирусных, вирусно-бактериальных и бактериальных поражений не только легких, но и других органов, а также прогностически непредсказуемых проявлений и исходов. Можно предположить, что на стадии «постковидного синдрома» у больных также возможны любые тромбоэмболические осложнения, в том числе фатальные. И данные осложнения вряд ли учитываются как проявления коронавирусной инфекции.

Сложность данного случая демонстрирует не только редкость осложнения острого ИМ (острая митральная недостаточность вследствие отрыва створок клапана), но и, собственно, отсутствие клиники заболевания сердца. Ключевым моментом здесь стала остроразвившаяся митральная недостаточность с признаками атеросклеротического поражения аорты и аортального клапана. Интоксикация, бронхолегочные проявления, одышка – логичные в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации и возможных множественных профессиональных контактов – позволили заподозрить инфекцию Sars-Cov-2, которая не была подтверждена методом ПЦР, но при этом характеризовалась типичной стадией RI поражения легких в ее рамках.

Поражения легких и сердца патогенетически обусловлены тромбгеморрагическим ДВС-синдромом, что подтверждено лабораторно признаками гиперкоагуляции (повышение содержания АЧТВ, протромбинового индекса, D-димеров в 1,1–1,43–10,5 раза соответственно) и по результатам ЭХО-КГ (легочная гипертензия). Многофакторные патогенетически обусловленные поражения легких документируются всем необходимым клиническим, лабораторным и инструментальным диагностическим потенциалом, а вот

остро развившийся ИМ при отсутствии предшествующей клиники ИБС, ФП и иных причин следует отнести еще к одному проявлению ДВС-синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции Covid-19: времен.метод. рек., версия 7 (03.06.2020). URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (дата обращения: 03.04.2021).
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции Covid-19 : времен. метод. рек., версия 10 (08.06.2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf (дата обращения: 03.04.2021).
3. 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. М. : Изд-во НИИОЗММ ДЗ, 2020. 140 с.
4. Стопкоронавирус.рф: сайт. Оперативные данные. URL: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai> (дата обращения: 15.04.2021).
5. Туров В. В. Диагностика, лечение и патофизиология артериального и венозного тромбозов при COVID-19 // Врачи России URL: <https://medach.pro/post/2502> (дата обращения: 15.04.2021).
6. Бахлавов Д. С. Руководство по кардиологическим последствиям COVID-19 (ACC, 2020) // Врачи России URL: https://medspecial.ru/for_doctors/3/31265 (дата обращения: 15.04.2021).
7. Рекомендации по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких / под ред. П. А. Воробьева и проф. В. А. Елыкова. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-po-diagnostike-i-intensivnoy-terapii-sindroma-disseminirovannogo-vnutrisosudistogo-svertyvaniya-krovi-pri-virusnom> (дата обращения: 19.04.2021).
8. Артериальная гипертензия у взрослых : клинич. рек. Рос. общества кардиологов. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (дата обращения: 19.04.2021).
9. Стабильная ишемическая болезнь сердца : клинич. рек. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf (дата обращения: 19.04.2021).
10. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы: клинич. рек. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf (дата обращения: 15.04.2021).
11. Бурсаев Г. А. EVALI – новая болезнь курильщиков // Врачи России. URL: https://vrachirf.ru/conciliium/79968.html?utm_source=vrch&utm_medium=dstr_35&utm_campaign=msg_8733 (дата обращения: 15.04.2021).

REFERENCES

1. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii Covid-19: vremennye metodicheskie rekomendatsii, versia 7 (03.06.2020). URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (accessed: 03.04.2021). (In Russian).
2. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii Covid-19: vremennye metodicheskie rekomendatsii, versia 10 (08.06.2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf (accessed: 03.04.2021). (In Russian).
3. Zairatians O. V., Camsonova M. V., Mikhaleva L. M., Cherniaev A. L., Mishnev O. D., Krupnov N. M., Kalinin D. V. Ed. by O. V. Zairatians. Patologicheskaiia anatomiia COVID-19: Atlas. Moscow : GBU "NIIOZMM DZM", 2020. 140 p. (In Russian).
4. Stopkoronavirus.rf – ofitsialnyi internet-resurs dlia informirovaniia naseleniia po voprosam koronavirusa (COVID-19). URL: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai> (accessed: 15.04.2021). (In Russian).
5. Turov V. V. Diagnostika, lechenie i patofiziologiia arterialnogo i venoznogo trombozov pri COVID-19. URL: <https://medach.pro/post/2502> (accessed: 15.04.2021). (In Russian).
6. Bakhlavov D. S. Rukovodstvo po kardiologicheskim posledstviyam COVID-19 (ACC, 2020). URL: https://medspecial.ru/for_doctors/3/31265 (accessed: 15.04.2021). (In Russian).
7. Rekomendatsii po diagnostike i intensivnoi terapii sindroma disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniia krovi pri virusnom porazhenii legkikh / Ed. by P. A. Vorobev, prof. V. A. Elykomov. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-po-diagnostike-i-intensivnoy-terapii-sindroma-disseminirovannogo-vnutrisosudistogo-svertyvaniya-krovi-pri-virusnom> (accessed: 19.04.2021). (In Russian).
8. Arterialnaia gipertenziia u vzroslykh : klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva kardiologov. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (accessed: 19.04.2021). (In Russian).
9. Stabilaia ishemicheskaiia bolezni serdtsa: klinicheskie rekomendatsii. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf (accessed: 19.04.2021). (In Russian).
10. Ostryi koronarnyi sindrom bez podieema segmenta ST elektrokardiogrammy: klinicheskie rekomendatsii. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf (accessed: 15.04.2021). (In Russian).
11. Bursaev G. A. EVALI – novaia bolezni kurilshchikov. URL: https://vrachirf.ru/conciliium/79968.html?utm_source=vrch

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Галина Григорьевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-нефролог, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: gmvagg@yandex.ru

Шувалова Ольга Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: shuvalova78@mail.ru

Верижникова Людмила Николаевна – старший преподаватель кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: x218am@mail.ru

Камка Надежда Николаевна – преподаватель кафедры многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-инфекционист, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: kn89@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Galina G. Gromova – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer, Multidisciplinary Clinical Education Department, Medical Institute, Surgut State University; Nephrologist, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: gmvagg@yandex.ru

Olga I. Shuvalova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: shuvalova78@mail.ru

Lyudmila N. Verizhnikova – Senior Lecturer, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: x218am@mail.ru

Nadezhda N. Kamka – Lecturer, Multidisciplinary Clinical Education Department, Medical Institute, Surgut State University; Infectious Disease Physician, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: kn89@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КОНЦЕПЦИЮ ПОЛЕВОЙ КАНЦЕРИЗАЦИИ

Л. А. Наумова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – анализ современных представлений о феномене полевой канцеризации, механизмах его патогенеза и морфогенеза, значении для клиники, профилактики, ранней диагностики, а также о перспективных подходах к лечению. **Материал и методы.** Поиск литературы проводился с использованием следующих электронных информационных ресурсов: CyberLeninka, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLOS ONE. Глубина поиска не превышала 10 лет и определялась фундаментальностью работ. Используемые при поиске ключевые слова: опухолевое поле, полевая канцеризация, опухоль-стромальные отношения. **Результаты.** В работах последних лет опухолевое поле, или полевая канцеризация, рассматривается как ткань с накопленными генетическими и эпигенетическими изменениями, обеспечивающими клеткам клональные различия и пролиферативное превосходство с постепенной эволюцией их фенотипа от нормального к предопухолевому (очаговая гиперплазия, мета- и дисплазия, cancer in situ) и опухолевому, отличающемуся появлением способности эпителиальных клеток к эпителиально-мезенхимальному переходу, инвазии и метастазированию. Среди важнейших детерминант формирования опухолевого поля выделяют старение, действие химических, физических мутагенов и хронического воспаления, а среди механизмов формирования поля большое значение имеют метилирование ДНК и дисрегуляция микроРНК. Изменения в стромальном компартменте ткани (экстрацеллюлярном матриксе, клетках соединительной ткани) могут играть ведущую роль в инициации опухолевого процесса, что определяется появлением особого опухоль-ассоциированного фенотипа фибробластов и макрофагов, а также изменением иммунного статуса ткани. Понимание концепции опухолевого поля имеет большое значение для раннего выявления предопухолевых изменений, профилактики развития рака и его ранней диагностики, а также разработки новой тактики таргетной терапии.

Ключевые слова: опухолевое поле, полевая канцеризация, опухоль-стромальные отношения.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Наумова Людмила Алексеевна, e-mail: naumovala@yandex.ru

61

A MODERN VIEW ON THE CONCEPT OF FIELD CANCERIZATION

L. A. Naumova

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to analyze modern ideas about the phenomenon of field cancerization, the mechanisms of its pathogenesis and morphogenesis, its importance for the clinical findings, preventive care, early diagnosis, and promising approaches to the treatment of tumors. **Material and methods.** The literature search is carried out using the following databases: CyberLeninka, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, and PLOS ONE. The search depth does not exceed ten years and is determined by the fundamental nature of the work. The keywords used in the search are tumor field, field cancerization, tumor-stroma interaction. **Results.** In the works of recent years, the tumor field or the field cancerization is considered to be a tissue with accumulated genetic and epigenetic changes. These changes provide cells with clonal differences and proliferative dominance with a gradual evolution of their phenotype from normal to precancerous (focal hyperplasia, metaplasia and dysplasia, cancer in situ) and tumor, characterized by the appearance of the ability to epithelial-mesenchymal transition, invasion, and metastasis. Among the most important determinants of the formation of the tumor field are aging, the action of chemical and physical mutagens, and chronic inflammation. Whereas among the mechanisms of field formation, DNA methylation and microRNA dysregulation are of great importance. Changes in the stromal compartment of the tissue (extracellular matrix, connective tissue cells) can play a leading role in the initiation of the tumor process, which is determined by the appearance of a special tumor-associated phenotype of fibroblasts and macrophages, as well as changes in the immune status of the tissue. Understanding the concept of the tumor field is of high significance for the early detection of precancerous changes, the prevention of cancer development and its early diagnosis, as well as the development of new tactics of targeted therapy.

Keywords: tumor field, field cancerization, tumor-stroma interaction.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Lyudmila A. Naumova, e-mail: naumovala@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Подавляющее большинство эпителиальных опухолей (раков) различной органной локализации (легкие, предстательная железа, молочная железа) ограничиваются поражениями *in situ*, которые могут оставаться недиагностированными в течение жизни человека. Почему лишь незначительная часть этих поражений прогрессирует, пока неясно [1]. Большинство генетических изменений, обнаруживаемых в инвазивных и метастатических опухолях, уже присутствуют в фенотипически еще неизмененных клетках, а также клетках с фенотипом предопухолевых изменений (очаговая гиперплазия, мета- и дисплазия) задолго до развития рака [1–5]. Ткань с накопленными генетическими и эпигенетическими изменениями определяют как поле канцеризации, или опухолевое поле [2, 5].

Концепция полевой канцеризации была сформулирована Слоттером и соавт. в 1953 г., она базировалась на результатах изучения плоскоклеточного орофарингеального рака и обнаружении очагов дисплазии и *cancer in situ* в перитуморозной зоне [2, 6–7]. В дальнейшем концепция полевой канцеризации получила развитие в работах многих авторов о раке различной органной локализации [1, 6–8], а также неэпителиальных опухолях, в частности опухолях из гемопоэтической и нервной ткани [1]. В основу концепции положено представление не о линейном прогрессировании одного мутантного клона, а о развитии множественных поражений, или региональной канцерогенной активности. При этом региональное повреждение может быть острым или хроническим и вызывать необратимые генетические изменения в многочисленных клональных популяциях, из числа которых одна или несколько в конечном счете реализуются в рак [2, 6–7].

По мнению одних авторов, поле канцеризации ассоциируется с генетическими и эпигенетическими повреждениями эпителия, граничащего с зоной опухолевого роста [1, 4, 5, 7], в представлении других оно связано с меняющимся характером экспрессии различных сигнальных молекул (протеаз и их ингибиторов, воспалительных медиаторов и хемокинов), зависящим, в свою очередь, от присутствующей линии фибробластов, макрофагов и накапливаемых в ткани Tregs-лимфоцитов [2, 3, 8–11], а также от особенностей локального метаболического (в частности при ожирении и сахарном диабете) и гормонального статуса ткани [1, 12].

Концепция полевой канцеризации получила дальнейшее развитие с началом геномной эры и появлением возможности полногеномного секвенирования. Многоступенчатая геномная модель канцерогенеза начинается с приобретения клеткой одной или нескольких геномных или эпигеномных aberrаций, обеспечивающих ее пролиферативное превосходство. Затем формируется клональное поле подобных клеток, еще сохраняющих нормальный фенотип и не нарушающих гистоархитектонику ткани [13]. Трансформация нормальных клеток в опухолевые посредством этих механизмов не обязательно означает развитие рака, так как пролиферация опухолевой клетки может быть прервана апоптозом (если его механизмы не повреждены) и тесно связана с работой гена p53 [2]. С накоплением генетических изменений, способствующих увеличению пролиферативного потенциа-

ла, и нарастанием фенотипических различий между клональными популяциями одна или несколько клеток приобретают признаки злокачественной трансформации – способность к эпителиально-мезенхимальному переходу, инвазии и метастазированию [7, 11]. Модель предполагает, что клетки, претерпевшие ранние, но не все необходимые для опухолевой трансформации генетические изменения, и составляют поле канцеризации [13]. Примером опухолевого поля являются предопухолевые заболевания, характеризующиеся повышенным риском развития рака, в частности пищевода Барретта [7, 11].

В полях канцеризации регистрируются множественные генетические, эпигенетические и хромосомные изменения, происходящие в гистологически неизмененном эпителии. Повышенное метилирование ДНК в промоторной области генов-онкосупрессоров аналогично механизму делеции хромосомных фрагментов и может способствовать последующему развитию опухоли [1, 4]. Эпигенетически могут быть подавлены и гены, участвующие в репарации повреждений ДНК. Признаком полевой канцеризации являются также мутации митохондриальной ДНК, которые обнаруживаются не только в соседствующем с опухолью эпителии, но еще чаще – в клетках стромы. Так как эпигенетическое подавление генов и митохондриальная дисфункция являются признаками старения, они, вероятно, документируют важную связь между возрастным увеличением риска развития рака и событиями полевой канцеризации [1]. Обнаружено и повышенное метилирование микроРНК с предполагаемой онкосупрессивной функцией, в частности в полях рака желудка [1, 4, 14].

Гистологически в качестве первых признаков формирования опухолевого поля рассматриваются очаги дисплазии и неоплазии, при этом поле может распространяться на весь орган или составлять его часть. Единого мнения о размерах поля канцеризации нет – генетические и эпигенетические изменения могут определяться на значительном расстоянии (сотни/тысячи клеток) от опухоли; вероятно, эта область может захватывать расстояние от нескольких сантиметров до двух десятков сантиметров от очага опухолевого роста [2, 5, 6, 13, 14]. Так, установлено, что в подверженных воздействию солнца, но гистологически неизмененных участках кожи (особенно у стареющих людей) в эпидермисе содержится значительное количество клеток с проонкогенными мутациями p53. Эти клетки определяются в виде кластеров, которые могут увеличиваться в размерах с течением времени. Клеточные популяции с мутациями p53 в гистологически неизмененных тканях также были обнаружены при раке других органов локализации: в эпителии полости рта, слизистой оболочке бронхов, мочевого пузыря и пищевода [1, 8].

В качестве важнейших проявлений полевой канцеризации рассматриваются высокая частота мультифокальности рака (множественных поражений первичного происхождения одного и того же или различных гистологических типов), а также синхронные или метасинхронные опухоли, которые чаще остаются неучитываемыми и не оцениваемыми событиями. Существует большая сложность в установлении различий между действительно независимыми первичными поражениями и поражениями, являющимися результатом отдаленного распространения опухоли.

Как правило, при эпидемиологической оценке мультифокальные опухоли одной органной локализации считаются как один вид рака, а предраковые поражения обычно вообще исключаются из статистики рака, поэтому статистика первично-множественных поражений в действительности значительно занижена. Этот вывод подтверждается огромным числом (до 30–40 % случаев) выявления предраковых и злокачественных поражений при аутопсии в случаях смерти от других причин [1].

Представление о полевой канцеризации ставит целый ряд вопросов: являются ли предопухолевые изменения первичной причиной развития опухоли или же они характерны для более поздних стадий развития рака? можно ли оценить риск развития рака на основании выявляемых генетических изменений в фенотипически неизмененных клетках? действительно ли какая-либо из выявленных мутаций инициирует опухолевый процесс? Крайняя точка зрения состоит в том, что ни одна из этих мутаций сама по себе не является движущей силой развития рака и что именно клеточная микросреда сдерживает или инициирует рост опухоли [1, 5].

В настоящее время представления о канцерогенезе активно смещаются в направлении важнейшей роли в этом процессе стромы – экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), формирующего клеточную микросреду и активно регулирующего важнейшие процессы в жизни клетки (пролиферацию, адгезию, дифференцировку, миграцию, апоптоз), а также клеток соединительной ткани, обладающих широким спектром функциональной активности, в том числе определяющих характер ЭЦМ [14, 15, 17–22]. Изменения в сигнальной и транскрипционной программах стромальных клеток могут предшествовать изменениям в эпителиальных клетках (или действовать независимо от них) и фактически выступать в качестве драйвера опухолевого процесса [2, 15, 17, 19, 21]. Такое положение объясняет не только «спячку» большинства эпителиальных опухолей, но и полевую канцеризацию – феномен, имеющий большое клиническое значение и определяемый как более широкие изменения тканей и органов за пределами локализованных областей развития опухоли, которые приводят к мультифокальным и рецидивирующим опухолям [1].

Понимание концепции опухолевого поля, а значит, предопухолевых изменений при раке различной органной локализации, имеет большое значение для раннего выявления этих изменений, профилактики развития рака, его ранней диагностики и разработки новой тактики таргетной терапии [2, 23].

Цель – анализ современных представлений о феномене опухолевого поля, механизмах его патогенеза, значении его для клиники, профилактики, ранней диагностики, а также о перспективных подходах к лечению опухолей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводился с использованием следующих электронных информационных ресурсов: CyberLeninka, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLOS ONE. Глубина поиска не превышала 10 лет и определялась фундаментальностью работ. Используемые при поиске ключевые слова: опухолевое поле, поля канцеризации, опухоль-стромальные отношения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Потенциальные детерминанты формирования и особенности полей канцеризации при раке различной локализации. В качестве возможных детерминант полевой канцеризации рассматривается широкий спектр факторов: старение, химические мутагены, радиация, ультрафиолетовое излучение, свободные радикалы кислорода, образующиеся как в ходе нормальных биохимических процессов, так и при патологии, в частности в очагах хронического воспаления [5].

Концепция полевой канцеризации, впервые разработанная при исследовании **плоскоклеточного рака полости рта** (ПКРПР), базировалась на представлении о действии канцерогенов (жевание табака, курение, алкоголь) на слизистую оболочку всей полости рта и вероятности возникновения генетических повреждений на значительной площади [1]. Доказательство концепции строилось на оценке патогистологических изменений и характера экспрессии p53 в зеркальных биоптатах клинически нормальной слизистой оболочки полости рта, полученных из контралатеральных участков у пациентов с верифицированным ПКРПР. Была выявлена высокая частота генетической нестабильности эпителия, обусловленная мутацией p53, и показано, что молекулярные изменения являются ранним событием в процессе полевой канцеризации, появляются еще до фенотипических изменений эпителия, в частности его дисплазии, и, вероятно, могут быть использованы для выявления лиц с повышенным риском развития рака полости рта и проведения лечения. Интересно, что избыточная экспрессия p53 оказалась характерна лишь для очагов первичной карциномы полости рта, но не ее рецидивов [8].

Основные положения концепции опухолевого поля были также прослежены на примере **плоскоклеточного рака кожи** (ПКРК), характеризующегося высокой частотой очагов дисплазии и cancer in situ в перитуморозной зоне. В модели ПКРК концепция полевой канцеризации имеет два важных аспекта для управления канцерогенезом. Во-первых, ПКРК возникает из множественных очагов предраковых изменений, но наличие рака хотя бы одной области сопровождается повышенным риском возникновения рака в других областях. Во-вторых, клинический рецидив ПКРК после полного хирургического иссечения может представлять собой развитие нового первичного рака, и риск рецидива может коррелировать со степенью злокачественности поля. Установлено, что пациенты с ПКРК от двух до девяти анатомических областей имеют двукратно повышенный риск рецидива по сравнению с пациентами с раком одной области. Поражение раком десяти и более областей сопровождается 12-кратным увеличением риска местного рецидива [7].

Важнейшей движущей силой эпидермального канцерогенеза является ультрафиолетовое (УФ) излучение, которое прямо (при длине волны 290–320 нм) или косвенно (при длине волны излучения 320–400 нм) повреждает ДНК клеток эпидермиса, обуславливая соматические мутации: инактивирующие – в генах онкосупрессоров и активирующие – в онкогенах. Установлено, что и рак, и актинический кератоз, относящиеся к важнейшим предопухолевым изменениям кожи и представляющие собой очаги эпидермальной дис-

плазии, имеют сходные генетические мутации, среди которых чаще встречается утрата функции генов-онкосупрессоров – TP53 и NOTCH1, которая определяется в 95 % случаев при ПКРК и в 75 % случаев актинического кератоза. При этом чем больше очагов актинического кератоза в одной анатомической области, тем выше риск развития ПКРК. Вторым эффектом УФ-излучения, способствующим эпидермальному канцерогенезу, оказывается локальная (местная) иммуносупрессия [7].

Как уже установлено, **показатель иммунного статуса** влияет на формирование полей канцеризации при опухолях различной органной локализации. В частности, иммунокорректирующая терапия приобретает большое значение в лечении очагов лейкоплакии, которая рассматривается как предопухолевое заболевание полости рта [24]. Исследование экспрессии PD1 (мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, участвующий в дифференцировке иммунных клеток), CD4+ и CD8+-Т-лимфоцитов в очагах лейкоплакии, подвергшихся и не подвергшихся трансформации в ПКРП, показало отсутствие различий в экспрессии PD1 и CD4+ и выявило значительное увеличение экспрессии CD8+ в очагах, которые фенотипически эволюционизировали в карциному [25].

Определяющая **роль воспаления** в развитии рака постулируется со второй половины XIX века и остается предметом изучения до настоящего времени [1]. Исследования последних лет показывают, что воспаление может оказывать как стимулирующее, так и подавляющее влияние на канцерогенез, что определяется фенотипической пластичностью макрофагов, выполняющих различные функции при остром и хроническом воспалении [1]. Так, изменения при тесно связанном с хроническим воспалением актиническом кератозе могут быть эффективно устранены при лечении агонистами толл-подобных рецепторов (TLR), вызывающими мощную острую воспалительную реакцию, которая оказывает подавляющее действие на развитие рака [1]. В очаге воспаления макрофаги могут дифференцироваться в так называемый «убивающий» фенотип M1, осуществляющий элиминацию микробов и раковых клеток, и «разрешающий» фенотип M2, направленный на разрешение или сдерживание острого токсического воспаления и связанный с «тлеющим» хроническим воспалением, которое способствует опухолевой трансформации [1, 14].

Фенотипические особенности макрофагов напрямую определяются опухолевыми клетками и клеточным составом опухолевой микросреды посредством межклеточного обмена различными по составу экзосомами, в том числе содержащими микроРНК (miR) [1, 14]. МикроРНК являются эндогенными, некодирующими однонитевыми РНК, которые ингибируют трансляцию и способствуют деградации мессенджерных РНК с комплементарными последовательностями. Характер экспрессии микроРНК зависит от типов клеток и тканей и играет ключевую роль в регуляции различных биологических процессов на трансляционном и посттрансляционном уровнях [23]. Так, при мелкоклеточном раке легкого miR-130a, miR-1207-5p и miR-125b определяют дифференцировку макрофагов в направлении M1 фенотипа, ассоциирующегося с экспрессией провоспалительных цитокинов: интерлейкина-12 (IL), IL-23, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и гамма-интерферона (IFN-γ), которые допол-

нительно увеличивают количество активных форм кислорода, что приводит к эффективному подавлению опухоли [14, 26]. В подтип M2 макрофаги дифференцируются при воздействии противовоспалительных цитокинов: IL-4, IL-10, IL-13 или трансформирующего фактора роста бета (TGFβ). Активированные макрофаги M1 проявляют бактерицидную, иммуностимулирующую и подавляющую опухоль активность, в то время как макрофаги M2 участвуют в разрешении воспаления, процессах ремоделирования ткани и играют протуморогенную роль [14, 26].

Опухолевая микросреда, характеризующаяся как гипоксическая, обуславливает активацию генов, ответственных за фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1), являющийся, в свою очередь, модулятором поляризации макрофагов в M2 фенотип. На этот процесс влияет и активация одних микроРНК (miR-103a, miR-21-5p и miR-320a) и подавление других (miR-4319, miR-130a и miR-155) [26]. Опухоль-ассоциированные макрофаги (CAM), имеющие фенотип M2 и экспрессирующие IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β, PGE2, в сочетании с высоким уровнем в опухолевой микросреде HIF-1α стимулируют ангиогенез, ремоделирование матрикса, способствуют подавлению иммунитета, развитию эпителиально-мезенхимального перехода, а значит, прогрессированию и метастазированию опухоли [14, 26].

Эпидемиологические и экспериментальные данные указывают на важную роль **воспаления** на начальных стадиях развития рака. Является воспаление первичным триггером процесса или стимулирует экспансию уже мутировавших клеток – пока неясно [1]. Однако исследования канцерогенеза в органах желудочно-кишечного тракта показывают, что воспаление может провоцировать развитие рака, и это подтверждается высокой частотой колит-ассоциированного рака, а также воспроизведением подобного состояния в эксперименте у мышей путем перорального введения провоспалительных повреждающих агентов, в частности декстрана сульфата натрия. Сильная причинная связь существует также между инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и **раком желудка**, при котором воспаление рассматривается в качестве основной причины. Прямым доказательством этого оказалась возможность инициации желудочного канцерогенеза при трансгенной сверхэкспрессии провоспалительного цитокина IL-1β в слизистой оболочке желудка (СОЖ), а также развитие рака через каскад NF-κB (ядерный фактор «каппа-би») – активирующих цитокинов и рекрутирование иммуномодулирующих клеток. Повышенная экспрессия IL-1β приводила не только к увеличению пролиферации и трансформации желудочных эпителиоцитов, но и атрофическим изменениям в стромальном компартменте СОЖ. В свою очередь, атрофия стромы и связанное с ней старение фибробластов могут не только вносить значительный вклад в процесс полевой канцеризации, но и играть в нем определяющую роль [1].

Следствием хронического воспаления и продукции высокореактивных форм кислорода становится повышенное метилирование ДНК в критических регуляторных областях транскрипции из-за индуцированной через различные механизмы экспрессии DNMT1 (фермент ДНК-метилтрансферазы 1), подавляющего транскрипцию p16. Установлена связь между инфицированием *H. pylori* и эпигенетическим выключением

экспрессии генов-онкосупрессоров посредством микроРНК в фенотипически неизменной СОЖ [1]. Так, экспрессия miR-21, miR-155 и miR-223 в СОЖ в сравнении с контролем постепенно нарастает в патологическом ряду от хронического гастрита (ХГ) к хроническому атрофическому гастриту (ХАГ) и раку желудка (РЖ) или в соответствии с прогрессированием – каскаду Корреа. Экспрессия miR-10a, miR-21 и miR-135b также постепенно нарастает от зоны неизменной СОЖ к опухоли. Участие микроРНК в прогрессировании каскада Корреа объясняется их разнообразным воздействием на целевые гены. Так, miR-26a влияет на TREM1 (триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1, стимулирует воспалительную реакцию) и CLIP2 (цитоплазматический белок, опосредующий взаимодействие между специфическими мембранными органеллами и микротрубочками). В свою очередь, TREM1 является известным триггером врожденного иммунитета, стимулирует секрецию ФНО-α и ИЛ-8. Нарастание экспрессии TREM1 в эпителии СОЖ напрямую регулируется H. pylori и усиливает выраженность воспаления за счет иррегуляции ИЛ-8. CLIP2 включает путь ФНО-α, играющего важнейшую роль в желудочном канцерогенезе. Интересно, что среди исследованных микроРНК не выявляется разницы в их экспрессии при РЖ кишечного и диффузного типов, которые, как известно, отличаются разными патогенетическими механизмами. Вместе с тем при диффузном РЖ установлена более низкая экспрессия miR-26a [23]. При раке желудка, являющемся следствием развивающегося в перитуморозной зоне хронического воспаления, рассматривается и регистрируемое увеличение активности hsa-miR-10a, hsa-miR-483; hsa-miR-664a, регулирующих гены-онкосупрессоры – APC, RUNX1, PTEN, TP53 и др. Показаны также существенные отличия в уровне экспрессии hsa-miR-10a, -miR-21, -miR-135b, -miR-148a, -miR-150, -miR-215, -miR-483 и -miR-664a в зоне неизменной СОЖ, участках, соседствующих с РЖ, и в самой опухоли, отражающие наличие полевой канцеризации [4]. Потенциально полученные данные могут быть полезны для использования их в качестве биомаркеров риска развития РЖ [4]. Вместе с тем требуются более убедительные доказательства значения роли дисрегуляции микроРНК в СОЖ, прилегающей к опухоли, в развитии РЖ [23].

Аутофлуоресцентная бронхоскопическая визуализация в сочетании с исследованием таргетных биопсий и последующими клиническими наблюдениями не дали убедительных доказательств последовательного прогрессирования изменений в слизистой оболочке бронхов от разной степени выраженности дисплазии до карциномы in situ (CIS) и инвазивного **плоскоклеточного рака легких**. Вместе с тем отмечается, что в то время, как злокачественное прогрессирование диспластических поражений является нечастым событием, наличие диспластических изменений связано с частым развитием плоскоклеточного рака легкого на других участках слизистой, поэтому тяжелая дисплазия и CIS рассматриваются как маркер повышенного риска развития рака легких [1].

При раке молочной железы (РМЖ) также отмечается мультифокальное развитие опухоли и рецидивы, появляющиеся не только в месте хирургической резекции, но и на значительном удалении, включая контралатеральную молочную железу, что всегда определяет серьезность выбора между консервативным ле-

чением, заключающимся в ограниченном иссечении опухоли, и радикальной мастэктомией. Риск местных или относительно отдаленных рецидивов после иссечения опухоли значителен – от 5 до 22 %, но эффективность радикальной мастэктомии в сочетании с лучевой терапией нередко оказывается ниже вследствие тяжелого подавления иммунной системы. Нередко выявление клинически невыраженных злокачественных очагов, не связанных с диагностированной опухолью, определяет еще один потенциальный барьер для эффективной консервативной терапии РМЖ [1, 13]. Молекулярная таксономия РМЖ, изначально направленная на внедрение достижений молекулярной онкологии в стандарты лечения, также не всегда позволяет достигнуть цели из-за выраженной гетерогенности опухоли [2, 27].

Кроме того, экспериментальные данные позволяют предполагать, что при РМЖ развитие раковых клеток de novo может быть обусловлено первичными изменениями стромы железы [1, 13].

Концепция полевой канцеризации при РМЖ базируется на особенностях анатомии этого органа (долевом ветвлении протоковой системы молочной железы) и тесно связана с теорией «больной доли», в соответствии с которой РМЖ рассматривается как лобарное заболевание [13].

Основными детерминантами полевой канцеризации при РМЖ являются генетические (наследственные и приобретенные) и эпигеномные нарушения. Все известные высоко- и среднепенетрантные ассоциированные с РМЖ гены играют важнейшую роль в поддержании целостности генома, в частности репарации ДНК. Несмотря на увеличивающийся список генов со специфической для РМЖ aberrантной экспрессией, к особенностям РМЖ относится практически постоянное обнаружение гиперметилирования регуляторных областей генов и дисрегуляция микроРНК за счет их метилирования. Глобальное снижение уровня активных микроРНК при РМЖ и опухолях других локализаций позволяет рассматривать большую часть этих молекул как опухолевые супрессоры [27]. Предполагается, что генетическая нестабильность протоководолькового эпителия, возникающая вследствие мутаций в период эмбрионального развития, суммируется с клеточными и стромальными событиями в постнатальном периоде, что ведет к увеличению количества мутаций и возможной злокачественной трансформации. Так как клетки с генетическими дефектами находятся внутри одного и того же протокового дерева, одновременные или асинхронные множественные очаги опухоли возникают в одной доле. Мультицентричный (мультифокальный) РМЖ поражает более одной доли [13].

Молекулярная характеристика соседствующей с опухолью фенотипически неизменной ткани молочной железы, включая стромальный компартмент, определяет объем хирургического вмешательства. Геномная нестабильность, экспрессия теломеразы, эпителиально-мезенхимальный переход в сочетании с плотным дезорганизованным экстрацеллюлярным матриксом и накапливающимися в ткани миофибробластами являются факторами инициации и прогрессии опухоли. Иссечение зоны такой молекулярно-генетически измененной ткани входит в понятие местного контроля при консервативном лечении РМЖ [13].

Полевые эффекты при **раке предстательной железы** проявляются высокой частотой мультифокальных поражений: более чем у 90 % пациентов с этим диагнозом выявляется два или более опухолевых очага. Большая гетерогенность этих поражений и различная скорость их прогрессирования создают сложности диагностики, прогноза и лечения заболевания. С одной стороны, возникает необходимость систематических множественных биопсий предстательной железы («биопсии насыщения») для минимизации вероятности того, что микроскопические, но высокоагрессивные поражения останутся незамеченными (ложноотрицательный диагноз). С другой стороны, точный прогноз и лечебная тактика затруднительны, т. к. невозможно предсказать поведение явно «ленивых» поражений, что порождает проблему чрезмерного лечения пациентов [1].

Строма и опухолевое поле. Важнейшая роль стромы в эпителиальном морфогенезе сохраняется и в канцерогенезе, опухоль-ассоциированная строма не просто «отвечает» на неопластические изменения эпителия, а способствует формированию опухолевого поля. В последние годы сформулирована гипотеза о новой модели полевой канцеризации, базирующаяся на коэволюции микроокружения опухоли. Изменения в сигнальной и транскрипционной программах клеток стромы могут предшествовать изменениям или действовать независимо от изменений в эпителиоцитах и фактически выступать в качестве драйвера опухолевого процесса [15, 17, 19, 21]. Среди клеток стромы важнейшую роль в перестройке эпителиально-стромальных отношений в процессе опухолевой эволюции играют, прежде всего, фибробласты, приобретающие фенотип опухоль-ассоциированных фибробластов (CAFs) [21, 28, 29]. Сложная роль стромальных фибробластов в инициации рака определяется их внутренней гетерогенностью [30]. Популяции фибробластов из разных тканей (и даже внутри одной ткани) могут обладать различными свойствами, включая восприимчивость к формированию фенотипа CAFs, взаимодействие с эпителиальными клетками и клетками иммунной системы. Лежащая в основе таких различий сигнатура экспрессии генов довольно стабильна и сохраняется при культивировании фибробластов [1]. Посредством секретируемых экзосом, содержащих различные классы биомолекул, включая микроРНК, CAFs влияют на увеличение пролиферативной активности и мутагенез в эпителиоцитах, активируют ангиогенез, нарушают межклеточные адгезионные контакты и подавляют апоптоз, иницируя злокачественный фенотип в морфологически и генотипически нормальных эпителиальных клетках [21].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) является ключевым регулятором поведения фибробластов и в зависимости от условий может индуцировать фиброз и/или активацию CAFs [1, 18, 21]. Значение TGF- β демонстрирует потеря рецептора TGF- β типа 2 (TGFR- β 2) в фибробластах желудка и/или предстательной железы, ведущая к увеличению экспрессии фактора роста гепатоцитов, Wnts и ряда провоспалительных генов, которые связаны с паракринными механизмами развития рака [1].

В эксперименте мезенхимальная делеция CSL, ключевого эффектора канонической сигнализации Notch, индуцирует в фибробластах экспрессию ряда эффекторных белков CAFs и транскрипционных фак-

торов семейства AP1 (основных детерминант фотостарения и развития рака кожи) и демонстрирует признаки полевой канцеризации в коже: аномалии волосных фолликулов, выраженную атрофию дермы, развитие очагов актинического кератоза и cancer in situ, которые через 2–4 месяца прогрессируют в инвазивный рак [1].

В отличие от нормальных фибробластов и миофибробластов, CAFs не удаляются апоптозом, следовательно, их активация необратима. CAFs, выделенные из образцов рака легких, молочной железы, яичников и поджелудочной железы человека, обладают способностью индуцировать развитие опухоли. CAFs, продуцируя проангиогенные факторы (CXC12, VEGF, FGF, IL8 / CXCL8 и PDGF-C), CCL-2, IL-6, FAP, IL-4, гиалуронан, IL-8, CXCL9, CXCL10, CXCL12 и Fsp1, модулируют опухолевое микроокружение и способны напрямую вызывать прогрессирование и метастазирование опухоли. Ответная секреция опухолевыми клетками, взаимодействующими с CAFs, различных факторов роста (FGF-2, PDGF) и хемокинов (в частности, CXCL12), а также формирующийся вследствие увеличения массы опухолевых клеток механический стресс ведут к активации CAFs, что формирует обеспечивающий прогрессирование опухоли механизм, который может быть прерван прицельным воздействием на функциональные молекулы, секретируемые CAFs, в частности посредством терапевтического вмешательства на основе miRNA [14, 21]. Подавление miRNA-1 и miRNA-206, влияющих на фактор роста эндотелия сосудов A (VEGFA) и хемокиновый лиганд 2 (CCL2), и повышение экспрессии miRNA-31, действующей на опухолевый супрессор FOXO3a, ингибирующий экспрессию VEGFA в фибробластах, способствуют превращению нормальных фибробластов, выделенных от пациентов с немелкоклеточным раком легкого, в CAFs. В эксперименте прямое или косвенное влияние, оказываемое miRNA на VEGFA и CCL2, может значительно снижать ангиогенез в опухоли легких, ее рост и метастазирование [14].

Старение фибробластов индуцирует программу экспрессии генов, перекрывающуюся с программой экспрессии CAFs, включая продукцию ряда факторов роста и цитокинов, в частности IL-6, поддерживающих воспаление и пролиферацию опухолевых эпителиоцитов. Стареющие клетки могут быть удалены in vivo с помощью ряда механизмов, включающих активацию макрофагов. Таким образом, стромальные изменения сосуществуют с опухолевой эволюцией эпителия и являются результатом различных эпигенетических событий, а также хромосомных и/или генетических изменений, включая потерю p53 [1].

Предиспозиция при канцерогенезе складывается из особого микроокружения потенциально опухолевых клеток и определяется присутствием не только CAFs, но и рассмотренных выше опухоль-ассоциированных макрофагов и других клеток иммунной системы – различных популяций лимфоцитов, дендритных клеток, а также взаимодействующих с эпителиальными клетками компонентов экстрацеллюлярного матрикса – фибронектина, ламинина, различных типов коллагена, гиалуроновой кислоты, участвующей в постоянном ремоделировании ЭЦМ [19, 30].

Среди лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, определяются CD4⁺, CD8⁺ - Т-клетки и естественные клетки-киллеры, которые играют важную роль в регуляции противоопухолевого иммунитета [14]. В зависи-

мости от цитокинового профиля среди CD4⁺-Т-клеток выделяют несколько подтипов: классические Т-хелперы 1 (Th1) и Т-хелперы 2 (Th2), Т-хелперы 9 (Th9), Т-хелперы 17 (Th17), регуляторные Т-клетки (Tregs) и фолликулярные хелперные Т-клетки (Tfh). Tregs представляют собой гетерогенную популяцию иммуносупрессивных клеток, которые контролируют иммунный статус, модулируя иммунный ответ. Они способствуют прогрессированию рака, подавляя противоопухолевый иммунитет посредством секреции медиаторов, ингибирующих функции эффекторных Т-клеток, в частности их прямую цитолитическую активность, а также подавляющих дендритные клетки [14].

Tregs рекрутируются в опухоль посредством хемокинов, секретируемых опухолевыми клетками и клетками стромы и взаимодействующих с хемокиновыми рецепторами на поверхности Tregs. К таким хемокинам и их рецепторам относятся CCL17/22–CCR4, CXCL9/10/11–CXCR3, CCL5–CCR5, CCL28–CCR10, CXCL12–CXCR4 и CCL21/CCR7. Дисрегуляция miRNA приводит к увеличению продукции CXCL1 и рекрутированию Treg, что способствует иммунному ускользанию опухоли [14].

Терапевтические аспекты концепции опухолевого поля. Наряду с метастазированием как основной причиной смертности от рака, полевая канцеризация, являясь важнейшим фактором мультифокальности и рецидивирования опухолей, оказывается еще одной причиной высокой заболеваемости и летальности. Множественность поражений, которые не подвергаются хирургическому лечению, и рецидивы рака после иссечения первичной опухоли являются проблемами первостепенной важности, для решения которых существует настоятельная необходимость выявления маркеров стромальных и эпителиальных изменений, формирующих поле канцеризации и определяющих характер и объем лечебного вмешательства. В этом контексте новые подходы к визуализации изменений стромы *in vivo*, включающие воспаление, меняющийся состав ЭЦМ и протеолитическую активность, старение фибробластов и увеличение их плотности, а также выяснение сигнальных путей, тесно связанных с полевой канцеризацией, и выявление дисфункции микроРНК, могут привести к прорыву в лечении опухолей [1, 14]. Перспективным может оказаться вмешательство в активацию CAFs и процесс старения стромальных клеток, или возвращение исходного фенотипа элементам стромы [21]. Ряд схем лечения уже используется для полевой терапии рака кожи, и более глубокое понимание механизмов терапевтического действия этих препаратов может оказаться полезным для распространения таких методов лечения полей канцеризации другой органной локализации [1].

На сегодняшний день полевая терапия оказалась наиболее разработанной при ПКРК и актиническом кератозе. В управлении опухолевым полем данной локализации на первом месте стоит защита от УФ-излучения (солнцезащитные кремы), поскольку УФ-излучение является и инициатором, и промотором ПКРК. Снижение появления новых очагов актинического кератоза прямо пропорционально общему количеству используемого солнцезащитного крема. Для местного лечения актинического кератоза доказана эффективность аналога пиримидина – 5FU, иммуномодулятора имиквимода и нестероидного противовос-

палительного препарата диклофенака. Полевая терапия актинического кератоза дает значительное снижение частоты ПКРК у пациентов с высоким риском. Еще более выраженный эффект отмечается при сочетанном использовании 5FU и производного витамина Д – кальцитриола, который увеличивает активацию Т-клеток через продукцию тимического стромального лимфопоэтина (TSLP). Циклическое лечение препаратом 5FU приводит к снижению частоты ПКРК на 68 %. В США пероральный препарат 5FU одобрен также для лечения колоректального рака, рака желудка и рака молочной железы [7].

В лечении актинического кератоза эффективен также полученный из сока растения *Tuforesia repens* ингенол мебутат. Он оказывает прямое цитотоксическое действие на кератиноциты, индуцирует локальное воспаление, а также предотвращает развитие индуцированного УФ-излучением ПКРК через предупреждение возникновения его прекурсоров – Т53-мутированных клонов в эпидермисе. В качестве системной полевой терапии ПКРК используют также изотретиноин или никотинамид (амидная форма витамина В3), которые способствуют репарации ДНК и снижают иммуносупрессивные эффекты УФ-излучения. Общепринятым и эффективным методом полевой терапии остается фотодинамическая терапия, ведущая к уменьшению размеров и количества TP53-мутантных клонов [7].

Принимая во внимание связи между микроокружением опухоли, дисрегуляцией miRNA и развитием признаков рака, miRNA-опосредованная регуляция опухолевой микросреды также может стать основой терапевтической стратегии при лечении полевой канцеризации и рака [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работах последних лет опухолевое поле, или полевая канцеризация, рассматривается как ткань с накопленными генетическими и эпигенетическими изменениями, обеспечивающими клеткам клональные различия и пролиферативное превосходство с постепенной эволюцией их фенотипа от нормального к предопухолевому (очаговая гиперплазия, мета- и дисплазия, cancer *in situ*) и опухолевому, отличающемуся появлением способности эпителиальных клеток к эпителиально-мезенхимальному переходу, инвазии и метастазированию. Среди важнейших детерминант формирования опухолевого поля рассматриваются старение и хроническое воспаление, а среди механизмов формирования поля большое значение имеют эпигенетические изменения – метилирование ДНК, дисрегуляция микроРНК. Работы последних лет подтверждают, что опухолевая эволюция эпителия не только неотделима от эволюции подлежащей стромы, но изменения в строме (экстрацеллюлярном матриксе, клетках соединительной ткани) могут играть ведущую роль в инициации опухолевого процесса, что определяется появлением особого опухоли-ассоциированного фенотипа фибробластов и макрофагов, а также изменением иммунного статуса ткани. Понимание механизмов формирования опухолевого поля стимулирует разработку терапевтической стратегии предупреждения и подавления развития опухолевого процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Dotto G. P. Multifocal Epithelial Tumors and Field Cancerization: Stroma as a Primary De-terminant // J Clin Invest. 2014. No. 124 (4). P. 1446–1453. DOI 10.1172/JCI72589.
- Fernández J. P., Méndez-Sánchez S. C., Gonzalez-Correa C. A., Miranda D. A. Could Field Cancerization Be Interpreted as a Biochemical Anomaly Amplification due to Transformed Cells? // Med Hypotheses. 2016. No. 97. P. 107–111. DOI 10.1016/j.mehy.2016.10.026.
- Curtius K., Wright N. A., Graham T. A. An Evolutionary Perspective on Field Cancerization // Nat Rev Cancer. 2017. No. 18 (1). P. 19–32. DOI 10.1038/nrc.2017.102.
- Pereira A. L., Magalhães L., Moreira F. C. et al. Epigenetic Field Cancerization in Gastric Cancer: Micrnas as Promising Biomarkers // Journal of Cancer. 2019. No. 10 (6). P. 1560–1569. DOI 10.7150/jca.27457.
- Takeshima H., Ushijima T. Accumulation of Genetic and Epigenetic Alterations in Normal Cells and Cancer Risk // NPJ Precision Oncology. 2019. No. 3. DOI 10.1038/s41698-019-0079-0.
- Бабаян А. Ю., Залетаев Д. В., Немцова М. В. Подтверждение значения полей канцеризации в генезе поверхностного рака мочевого пузыря // Молекуляр. медицина, 2013. № 1. С. 24–28.
- Christensen S. R. Recent Advances in Field Cancerization and Management of Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinomas // F1000Research. 2018. No. 7. DOI 10.12688/f1000research.12837.1.
- Hande A. H., Mohite D. P., Chaudhary M. S. et al. Evidence Based Demonstration of the Concept of Field Cancerization' by p53 Expression in Mirror Image Biopsies of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma – an Immunohistochemical Study // Rom J Morphol Em-bryol. 2015. No. 56 (3). P. 1027–1033.
- Stearman R., Dwyer-Nield L., Grady M. C., Malkinson A. M., Yeraci M. W. A Macrophage Gene Expression Signature Defines a field Effect in the Lung Tumor Microenvironment // Cancer res. 2008. No. 68 (1). P. 34–43. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-07-0988.
- Braakhuis B. J. M., Brakenhoff R. H., Leemans C. R. Second Field Tumor: A New Opportunity for Cancer Preventing?// The Oncologist. 2005. No. 10 (7). P. 493–500. DOI 10.1634/theoncologist.10-7-493theoncologist.alphamedpress.org/content/10/7/493.
- Redente E. F., Orlicky D. J., Bouchard R. J. Tumour Signaling to the Bone Marrow Changes to the Phenotype of Monocytes and Pulmonary Macrophages During Urethane-Induced Primary Lung Tumourogenesis in A/J Mice // Am J Pathol. 2007. No. 170 (2). P. 693–708. DOI 10.2353/ajpath.2007.060566.
- Кит О. И., Франциянц Е. М., Геворкян Ю. А., Комарова Е. Ф., Сальникова М. М., Малейко М. Л. Состояние стероидного гомеостаза опухолевой ткани различных морфологических форм рака желудка // Паллиатив. медицина и реабилитация. 2011. № 4. С. 35–38.
- Tan M. P., Tot T. The Sick Lobe Hypothesis, Field Cancerisation and the New Era of Preci-sion Breast Surgery // Gland Surg. 2018. No. 7 (6). P. 611–618. DOI 10.21037/gs.2018.09.08.
- Lee S. S., Cheah Y. K. The Interplay between MicroRNAs and Cellular Components of Tumour Microenvironment (TME) on Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progression // Journal of Immunology Research. 2019. DOI 10.1155/2019/3046379.
- Dotto G. P. Multifocal Epithelial Tumors and Field Cancerization: Stroma as a Primary Determinant // J Clin Invest. 2014. No. 124 (4). P. 1446–1453. DOI 10.1172/JCI72589.
- Fernández J. P., Méndez-Sánchez S. C., Gonzalez-Correa C. A., Miranda D. A. Could Field Cancerization Be Interpreted as a Biochemical Anomaly Amplification due to Transformed Cells? // Med Hypotheses. 2016. No. 97. P. 107–111. DOI 10.1016/j.mehy.2016.10.026.
- Curtius K., Wright N. A., Graham T. A. An Evolutionary Perspective on Field Cancerization // Nat Rev Cancer. 2017. No. 18 (1). P. 19–32. DOI 10.1038/nrc.2017.102.
- Pereira A. L., Magalhães L., Moreira F. C. et al. Epigenetic Field Cancerization in Gastric Cancer: Micrnas as Promising Biomarkers // Journal of Cancer. 2019. No. 10 (6). P. 1560–1569. DOI 10.7150/jca.27457.
- Takeshima H., Ushijima T. Accumulation of Genetic and Epigenetic Alterations in Normal Cells and Cancer Risk // NPJ Precision Oncology. 2019. No. 3. DOI 10.1038/s41698-019-0079-0.
- Babayan A. Yu., Zaletaev D. V., Nemcova M. V. Podtverzhdienie znacheniya polej kancerizacii v geneze poverhnostnogo raka mochevogo puzrya // Molekulyarnaya medicina, 2013. No. 1. P. 24–28. (In Russian).
- Christensen S. R. Recent Advances in Field Cancerization and Management of Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinomas // F1000Research. 2018. No. 7. DOI 10.12688/f1000research.12837.1.
- Hande A. H., Mohite D. P., Chaudhary M. S. et al. Evidence Based Demonstration of the Concept of Field Cancerization' by p53 Expression in Mirror Image Biopsies of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma – an Immunohistochemical Study // Rom J Morphol Embryol. 2015. No. 56 (3). P. 1027–1033.
- Stearman R., Dwyer-Nield L., Grady M. C., Malkinson A. M., Yeraci M. W. A Macrophage Gene Expression Signature Defines a field Effect in the Lung Tumor Microenvi-ronment // Cancer res. 2008. No. 68 (1). P. 34–43. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-07-0988.
- Braakhuis B. J. M., Brakenhoff R. H., Leemans C. R. Second Field Tumor: A New Opportunity for Cancer Preventing? // The Oncologist. 2005. No. 10 (7). P. 493–500. DOI 10.1634/theoncologist.10-7-493theoncologist.alphamedpress.org/content/10/7/493.
- Redente E. F., Orlicky D. J., Bouchard R. J. Tumour Signaling to the Bone Marrow Changes to the Phenotype of Monocytes and Pulmonary Macrophages During Urethane-Induced Primary Lung Tumourogenesis in A/J Mice // Am J Pathol. 2007. No. 170 (2). P. 693–708. DOI 10.2353/ajpath.2007.060566.
- Kit O. I., Frantsiyants E. M., Gevorkyan Yu. A., Komarova E. F., Salnikova M. M., Maleyko M. L. The State of Steroid Homeostasis of Tumor Tissue of Various Morpho-logical Forms of Gastric Cancer // Palliative Medicine and Rehabilitation. 2011. No. 4. P. 35–38. (In Russian).
- Tan M. P., Tot T. The Sick Lobe Hypothesis, Field Cancerisation and the New Era of Precision Breast Surgery // Gland Surg. 2018. No. 7 (6). P. 611–618. DOI 10.21037/gs.2018.09.08.
- Lee S. S., Cheah Y. K. The Interplay between MicroRNAs and Cellular Components of Tumour Microenvironment (TME) on Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progression // Journal of Immunology Research. 2019. DOI 10.1155/2019/3046379.

15. Förster S., Gretschel S., Jöns T., Yashiro M., Kemmner W. THBS4, a Novel Stromal Mole-cule of Diffuse-Type Gastric Adenocarcinomas, Identified by Transcriptome-Wide Expres-sion Profiling // *Mod Pathol.* 2011. No. 24 (10). P. 1390–1403. DOI 10.1038/modpathol.2011.99.
16. West J., Bianconi G., Severini S., Teschendorff A. E. Differential Network Entropy Reveals Cancer System Hallmarks // *Scientific Reports.* 2012. No. 802. DOI 10.1038/srep00802.
17. DeFilippis R. A., Fordyce C., Patten K. et al. Stress Signaling from Human Mammary Epithelial Cells Contributes to Phenotypes of Mammographic Density // *Cancer Res.* 2014. No. 74 (18). P. 5032–5044. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-13-3390.
18. Gonzalez D. M., Medici D. Signaling Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Transition // *Science Signaling.* 2014. No. 7 (344). DOI 10.1126/scisignal.2005189.
19. Spinelli F. M., Vitale D. L., Demarchi G., Cristina C., Alaniz L. The Immunological Effect of Hyaluronan in Tumor Angiogenesis // *Clin Transl Immunology.* 2015. No. 4 (12). P. 1–9. DOI 10.1038/cti.2015.35.
20. Afik R., Zigmond E., Vugman M. et al. Tumor Macrophages are Pivotal Constructors of Tumor Collagenous Matrix // *J Exp Med.* 2016. No. 213 (11). P. 2315–2331. DOI 10.1084/jem.20151193.
21. Gascard Ph., Tlsty Th. D. Carcinoma-Associated Fibroblasts: Orchestrating the Composition of Malignancy // *Genes Dev.* 2016. No. 30 (9). P. 1002–1019. DOI 10.1101/gad.279737.116.
22. Walker C., Mojares E., Del Río Hernández A. Role of Extracellular Matrix in Development and Cancer Progression // *Int J Mol Sci.* 2018. No. 19 (10). DOI 10.3390/ijms19103028.
23. Kim B., Jang J., Heo Y. J. et al. Dysregulated miRNA in a Cancer-Prone Environment: A Study of Gastric Non-Neoplastic Mucosa // *Sci Rep.* 2020. No. 10 (1). DOI 10.1038/s41598-020-63230-1.
24. Grigolato R., Bizzoca M. E., Calabrese L., Leuci S., Mignogna M. D., Muzio L. L. Leukoplakia and Immunology: New Chemoprevention Landscapes? // *Int J Mol Sci.* 2020. No. 21 (18). DOI 10.3390/ijms21186874.
25. Chaves A. L. F., Silva A. G., Maia F. M. et al. Reduced CD8 + T Cells Infiltration Can Be Associated to a Malignant Transformation in Potentially Malignant Oral Epithelial Lesions // *Clin Oral Investig.* 2019. No. 23 (4). P. 1913–1919. DOI 10.1007/s00784-018-2622-8.
26. Pirlog R., Cismaru A., Nutu A., Berindan-Neagoe I. Field Cancerization in NSCLC: A New Perspective on MicroRNAs in Macrophage Polarization // *Int J Mol Sci.* 2021. No. 22 (2). P. 746. DOI 10.3390/ijms22020746.
27. Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // *Практич. онкология.* 2010. Т. 11, № 4. С. 203–216.
28. Augsten M., Cancer-Associated Fibroblasts as Another Polarized Cell Type of the Tumor Microenvironment // *Front Oncol.* 2014. No. 4 (62). DOI 10.3389/fonc.2014.00062.
29. Kasashima H., Yashiro M., Nakamae H. et al. Bone Marrow-Derived Stromal Cells are Associated with Gastric Cancer Progression // *Br J Cancer.* 2015. No. 113 (3). P. 443–452. DOI 10.1038/bjc.2015.236.
30. Наумова Л. А. Общепатологические аспекты рака желудка, ассоциированного с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Новосибирск, 2019. 160 с.
15. Förster S., Gretschel S., Jöns T., Yashiro M., Kemmner W. THBS4, a Novel Stromal Molecule of Diffuse-Type Gastric Adenocarcinomas, Identified by Transcriptome-Wide Expression Profiling // *Mod Pathol.* 2011. No. 24 (10). P. 1390–1403. DOI 10.1038/modpathol.2011.99.
16. West J., Bianconi G., Severini S., Teschendorff A. E. Differential Network Entropy Reveals Cancer System Hallmarks // *Scientific Reports.* 2012. No. 802. DOI 10.1038/srep00802.
17. DeFilippis R. A., Fordyce C., Patten K. et al. Stress Signaling from Human Mammary Epithelial Cells Contributes to Phenotypes of Mammographic Density // *Cancer Res.* 2014. No. 74 (18). P. 5032–5044. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-13-3390.
18. Gonzalez D. M., Medici D. Signaling Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Tran-sition // *Science Signaling.* 2014. No. 7 (344). DOI 10.1126/scisignal.2005189.
19. Spinelli F. M., Vitale D. L., Demarchi G., Cristina C., Alaniz L. The Immunological Ef-fect of Hyaluronan in Tumor Angiogenesis // *Clin Transl Immunology.* 2015. No. 4 (12). P. 1–9. DOI 10.1038/cti.2015.35.
20. Afik R., Zigmond E., Vugman M. et al. Tumor Macrophages are Pivotal Constructors of Tumor Collagenous Matrix // *J Exp Med.* 2016. No. 213 (11). P. 2315–2331. DOI 10.1084/jem.20151193.
21. Gascard Ph., Tlsty Th. D. Carcinoma-Associated Fibroblasts: Orchestrating the Composition of Malignancy // *Genes Dev.* 2016. No. 30 (9). P. 1002–1019. DOI 10.1101/gad.279737.116.
22. Walker C., Mojares E., Del Río Hernández A. Role of Extracellular Matrix in Development and Cancer Progression // *Int J Mol Sci.* 2018. No. 19 (10). DOI 10.3390/ijms19103028.
23. Kim B., Jang J., Heo Y. J. et al. Dysregulated miRNA in a Cancer-Prone Environment: A Study of Gastric Non-Neoplastic Mucosa // *Sci Rep.* 2020. No. 10 (1). DOI 10.1038/s41598-020-63230-1.
24. Grigolato R., Bizzoca M. E., Calabrese L., Leuci S., Mignogna M. D., Muzio L. L. Leukoplakia and Immunology: New Chemoprevention Landscapes? // *Int J Mol Sci.* 2020. No. 21 (18). DOI 10.3390/ijms21186874.
25. Chaves A. L. F., Silva A. G., Maia F. M. et al. Reduced CD8 + T Cells Infiltration Can Be Associated to a Malignant Transformation in Potentially Malignant Oral Epithelial Lesions // *Clin Oral Investig.* 2019. No. 23 (4). P. 1913–1919. DOI 10.1007/s00784-018-2622-8.
26. Pirlog R., Cismaru A., Nutu A., Berindan-Neagoe I. Field Cancerization in NSCLC: A New Perspective on MicroRNAs in Macrophage Polarization // *Int J Mol Sci.* 2021. No. 22 (2). P. 746. DOI 10.3390/ijms22020746.
27. Kuligina E. Sh. Epidemiologicheskieskie i molekulyarnye aspekty raka molochnoj zhelezy // *Prakticheskaya onkologiya.* 2010. Vol. 11, No. 4. P. 203–216. (In Russian).
28. Augsten M., Cancer-Associated Fibroblasts as Another Polarized Cell Type of the Tumor Microenvironment // *Front Oncol.* 2014. No. 4 (62). DOI 10.3389/fonc.2014.00062.
29. Kasashima H., Yashiro M., Nakamae H. et al. Bone Marrow-Derived Stromal Cells are Associated with Gastric Cancer Progression // *Br J Cancer.* 2015. No. 113 (3). P. 443–452. DOI 10.1038/bjc.2015.236.
30. Naumova L. A. Obshchepatologicheskieskie aspekty raka zheludka, associirovannogo s sistemnoj nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani. Novosibirsk, 2019. 160 p. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

ORCID: 0000-0003-1145-3710.

E-mail: naumovala@yandex.ru

ABOUT THE AUTHOR

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

ORCID: 0000-0003-1145-3710.

E-mail: naumovala@yandex.ru

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

И. П. Кушникова, Н. В. Нелидова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – осуществить обзор современной научной литературы, посвященной влиянию витамина D на иммунитет и новую коронавирусную инфекцию. **Материал и методы.** Проведен анализ научной литературы, представленной в базах данных PubMed, eLIBRARY и др. Глубина поиска – 10 лет. Поиск производился по следующим ключевым словам: витамин D, иммунитет, COVID-19. **Результаты.** Витамин D оказывает влияние на врожденный клеточный и адаптивный иммунитет. Его иммуномодулирующий эффект связан с активацией противовирусной активности, влиянием на дифференцировку Т-лимфоцитов и снижением синтеза провоспалительных цитокинов. Дефицит витамина D сопровождается снижением резистентности организма к бактериальным и вирусным заболеваниям, в том числе к новой коронавирусной инфекции. В качестве одного из перспективных направлений в профилактике и лечении COVID-19 можно рассматривать прием витамина D, который поддерживает противовирусный иммунитет и способен ослаблять «цитокиновый шторм».

Ключевые слова: витамин D, иммунитет, острые респираторные заболевания, COVID-19, SARS-CoV-2.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.04 Внутренние болезни.

Автор для переписки: Кушникова Ирина Павловна, e-mail: ira222052@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D в организме человека не ограничивается влиянием только на фосфорно-кальциевый обмен и костную систему, он влияет на эндокринную, репродуктивную, сердечно-сосудистую системы, играет существенную роль в формировании врожденного и адаптивного иммунитета. Накапливается все больше данных о возможном влиянии витамина D на новую коронавирусную инфекцию.

Цель – провести обзор современных данных, представленных в научной литературе, о влиянии витамина D на иммунитет и новую коронавирусную инфекцию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ научной литературы в базах данных PubMed, eLIBRARY и др. Глубина поиска – 10 лет. Поиск проведен по следующим ключевым словам: витамин D, иммунитет, COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболизм витамина D хорошо изучен, но его биологическая роль в организме человека остается предметом дальнейшего исследования. Витамин D поступает в организм двумя путями: синтезируется в коже под воздействием солнечных лучей (около 80 % от необходимой дозы) и всасывается в кишечни-

IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF VITAMIN D AND NOVEL CORONAVIRUS DISEASE

I. P. Kushnikova, N. V. Nelidova

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to review the current evidence of the effects of vitamin D on immunity and coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Material and methods.** The analysis of scientific literature sources in the databases PubMed, eLIBRARY.RU, etc. is made. The keywords used are vitamin D, immunity, and COVID-19. **Results.** Vitamin D affects innate cellular and acquired immunity. Its immunomodulatory effect is associated with the activation of antiviral activity, the influence on the differentiation of T-lymphocytes, and a decrease in the synthesis of pro-inflammatory cytokines. Research confirms a clear link between low vitamin D levels and a range of infectious diseases, including severity and mortality from the COVID-19. One of the promising areas in the prevention and treatment of COVID-19 can be the administration of vitamin D, which supports antiviral immunity and reduces the effects of the cytokine storm.

Keywords: vitamin D, immunity, acute respiratory diseases, COVID-19, SARS-CoV-2.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.04 Internal Diseases.

Corresponding Author: Irina P. Kushnikova, e-mail: ira222052@mail.ru

ке из пищевых продуктов (около 20 %). Пероральный витамин D и синтезированный в результате фотохимической реакции являются неактивными метаболитами, их гидроксилирование в печени приводит к образованию 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) – промежуточной транспортной формы. Именно концентрацию этого метаболита определяют в крови для оценки обеспеченности витамином D. Затем происходит образование гормонально активного метаболита (кальцитриола) в почках или других органах.

Экспериментальные исследования последних лет доказали влияние витамина D на врожденный клеточный и адаптивный иммунитет. Врожденный иммунитет – это первая линия защиты организма, которая обеспечивается барьерной функцией слизистых оболочек – нейтрофилами, моноцитами, дендритными клетками. Адаптивный иммунный ответ связан с активацией антигенпрезентирующих клеток Т- и В-лимфоцитов [1]. Дефицит или недостаток витамина D играет роль в патогенезе ряда инфекционных заболеваний: туберкулеза, вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита С, гриппа, паразитарных и системных грибковых инфекций [2].

Витамин D – это стероидный гормон, влияющий на экспрессию генов в клетке за счет связывания с ядерными рецепторами и активации определенных генов-мишеней. Полногеномный анализ рецепторов к витамину D выделил более 2 700 генов, которые экспрессируются при активации рецепторов к витамину D (VDR). Среди них 155 генов участвуют в осуществлении противовирусного иммунитета [3]. Рецепторы к витамину D располагаются на разных клетках и в большом количестве – на клетках иммунной системы (моноцитах, макрофагах, Т- и В-лимфоцитах). Одним из механизмов противомикробного действия витамина D является активация этих рецепторов и последующая продукция нейтрофилами антимикробных пептидов (кателицидинов и дефензинов).

Кателицидин представляет собой антимикробный пептид, который продуцируют многие млекопитающие. Он обеспечивает врожденный иммунитет за счет усиления фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов. Этот пептид обладает активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов. Исследования, проведенные М. Fairchok и соавт. [4], I. B. Bahn и соавт. [5], доказали связь между уровнем 25(OH)D и кателицидином у взрослых, больных сепсисом. Так, у пациентов с тяжелым течением сепсиса уровни 25(OH)D имеют прямую корреляцию с исходными уровнями кателицидина. Помимо этого, отмечено увеличение уровней кателицидина после лечения высокими дозами эргокальциферола. Была установлена минимальная концентрация в сыворотке крови 25(OH)D, необходимая для активации кателицидина, – 32 нг/мл [5].

В научных работах отмечена роль витамина D в индукции еще одного вида антимикробных пептидов – дефензинов, которые, как и кателицин, имеют в промоторном центре гена D-зависимый рецептор. Эффект противомикробных пептидов в реализации противоинфекционного иммунитета обусловлен связыванием с цитоплазматической мембраной бактерий или белковой оболочкой вируса. Это приводит к нарушению целостности клеток и позволяет пептиду проникать внутрь бактерий и вирусов [2, 5, 6].

Согласно результатам исследований, проведенных М. С. Pletz и соавт. [7], имеется связь между дефицитом витамина D и повышенной восприимчивостью к инфекциям дыхательных путей. Показана значимая и независимая отрицательная корреляция между низкими уровнями 1,25(OH)D и тяжестью пневмонии у взрослых. Достаточно высокие уровни витамина D в крови ассоциированы со снижением степени тяжести и частоты обострений хронических инфекционных заболеваний легких.

Витамин D влияет на антигенпрезентирующие клетки иммунной системы, воздействуя на дифференцировку и функции этих клеток, что сопровождается повышением их толерантности и снижением экспрессии главного комплекса гистосовместимости на клеточной мембране. Это приводит к снижению презентации антигена и продукции интерлейкина-12 (ИЛ-12), увеличению продукции интерлейкина-10 (ИЛ-10) (тормозного цитокина) [8]. За счет этого механизма витамин D ингибирует синтез в макрофагах целого ряда провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли некроза-α (ФНО-α) и транскрипционного ядерного фактора каппа (NF-κB) [6, 9].

Реализация влияния на адаптивный иммунитет связана с участием в регуляции деления и дифференцировки Т-лимфоцитов. Витамин D способен увеличивать количество Т-клеток памяти, а за счет регулирования деления Т-лимфоцитов Т-хелперов увеличивает активность противовирусного иммунитета [6].

Витамин D помогает поддерживать плотные соединения, щелевые соединения и спаечные соединения между эпителиальными клетками (например, с помощью E-кадгерина), таким образом создавая физический барьер для проникновения вирусов и других микроорганизмов [10]. Этот эффект витамина D в эпителиальных клетках дыхательных путей способствует снижению выраженности воспалительной реакции при внедрении респираторных вирусов.

Исследования подтверждают влияние витамина D на частоту и тяжесть течения респираторных вирусных инфекций. Так, введение дотаций витамина D уменьшает риск повторных инфекций дыхательных путей в среднем на 12 %, а в группе пациентов с количеством респираторных инфекций более 1 в год – даже на 20 %. При этом уровень витамина D менее 20 нг/мл ассоциирован с более тяжелым течением инфекций нижних дыхательных путей и увеличивает риск проведения ИВЛ в 11 раз [3, 11].

Отмечена противовирусная активность витамина D в отношении вируса гепатита С, вируса папилломы человека, вируса простого герпеса. Доказано, что у пациенток с дефицитом витамина D риск заражения вирусом папилломы человека выше в сравнении с пациентками, имеющими уровень витамина D более 30 нг/мл. Добавление активных метаболитов витамина D значительно снижало титр вируса простого герпеса-1 в клеточной среде, выращиваемого в культуре клеток HeLa. За счет подавления репликации вируса гепатита С под влиянием витамина D снижается вирусологическая нагрузка. Добавление его к стандартной терапии способствует повышению эффективности лечения рибовирином и интерфероном у больных. А низкий уровень витамина D при инфицировании вирусом гепатита С ассоциирован с повышением частоты развития тяжелого фиброза

печени и снижением эффективности противовирусной терапии [6].

Один из механизмов противовирусного иммунитета, активно исследуемый в настоящее время, заключается в индукции аутофагии и апоптоза в отношении вирусных инфекций, включая ВИЧ, ротавирус и вирус герпеса [2, 6].

Иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты витамина D показаны у больных системной красной волчанкой. Так, назначение высоких доз холекальциферола до 50 000 МЕ еженедельно позволило уменьшить выраженность аутоиммунного ответа и снизить активность заболевания [12]. Еще одним доказательством влияния витамина D на воспаление является снижение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и других цитокинов у лиц, находящихся на гемодиализе и получающих лечение кальцитриолом [13].

Важность витамина D для иммунитета определяется способностью макрофагов к внутриклеточному синтезу 1,25(OH)D за счет стимуляции 1 α -гидроксилазы (CYP27B1). Активность этого фермента повышают гамма-интерфероны и подавляют альфа- и бета-интерфероны. Отмечено, что у пациентов с активным туберкулезом легких повышается активность 1 α -гидроксилазы в макрофагах, приводящая к увеличению внутриклеточного синтеза 1,25(OH)D. При этом активная форма витамина D может секретироваться в окружающее пространство и взаимодействовать с рецепторами VDR других воспалительных клеток (Т- и В-лимфоцитов). Также активация лимфоцитов любым антигеном приводит к экспрессии VDR, что делает эти клетки потенциальной мишенью для локального влияния 1,25(OH)D [14].

Известен и плейотропный эффект, который реализуется за счет нескольких механизмов: витамин D выступает регулятором транскрипции эндотелиальной синтетазы оксида азота, повышает активность аденилатциклазы при прямом воздействии непосредственно на VDR, способствует образованию межклеточных соединений с кадгерином [8]. Таким образом, витамин D защищает от дисфункции сосуда в результате местного воспаления.

В 2019 г. человечество столкнулось с пандемией, вызванной SARS-CoV-2. В феврале 2020 г. ВОЗ присвоила новому эпидемическому коронавирусу заболеванию официальное наименование COVID-19, а по состоянию на 20 декабря 2020 г. в мире зарегистрировано около 77 млн инфицированных. На данный момент практически невозможно сдержать распространение болезни, поэтому акцент должен быть сделан на профилактике и модификации факторов, усиливающих тяжесть COVID-19. Новая коронавирусная болезнь характеризуется высокой инфекционностью и вариабельностью тяжести клинического течения. Возможны бессимптомное течение инфекции, острое респираторное заболевание и пневмония [15]. Сахарный диабет и артериальная гипертензия – самые частые сопутствующие заболевания, связанные с тяжелым течением и высокой летальностью от коронавирусной инфекции. Эта хроническая коморбидная патология также ассоциирована с недостаточностью витамина D [16].

Много исследований посвящено изучению факторов, которые могут влиять на тяжесть COVID-19. Влияние витамина D на течение инфекции вызывает большой интерес у исследователей. Пока еще нет крупных

клинических испытаний и когортных исследований, посвященных определению профилактической роли витамина D при COVID-19. Но целый ряд ретроспективных обсервационных исследований доказывает связь между низкими уровнями витамина D и тяжелыми проявлениями новой коронавирусной инфекции (пневмония, острый респираторный дистресс-синдром) [17, 18]. Изучение различных научных публикаций за 2020 г. показывает, что инфекция COVID-19 связана с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов, СРБ, повышенным риском пневмонии, сепсисом, острым респираторным дистресс-синдромом и сердечной недостаточностью [19, 20].

Значимость витамина D в случае с коронавирусом SARS-CoV-2 объясняется его способностью активировать противовирусный иммунитет. Согласно полному анализу рецепторов VDR, 19 генов участвуют в ингибировании одноцепочечных РНК вирусов, к которым и относится коронавирус. Известны несколько белков, экспрессия которых активируется витамином D. Это интерферон-индуцированные трансмембранные белки (IFITM); белок, блокирующий трафик и упаковку вирусных частиц; D-зависимые рибонуклеазы, протеазы; а также белки, ингибирующие репликацию вируса [21].

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в организм человека происходит через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 и толл-рецепторы [22]. Это ведет к активации сигнального пути NF- κ B и увеличению синтеза ИЛ-1, который является медиатором воспаления, фиброза легких и лихорадки, а также запускает каскад воспалительных реакций, который получил название «цитокиновый шторм», приводящий к поражению легких с развитием пневмонии и дисфункциональной коагуляции. За счет иммуномодулирующего воздействия на лимфоциты, макрофаги и тучные клетки витамин D способен предотвращать развитие «цитокинового шторма» и ослаблять его выраженность. Прежде всего, это достигается за счет увеличения уровня ИЛ-10 и снижения ИЛ-17, гистамина, лейкотриенов.

Среди пациентов с дефицитом витамина D наблюдается более высокий уровень химических маркеров воспаления (ИЛ-6, ФНО- α) [23]. При этом у пациентов с концентрацией витамина D менее 20 нг/мл отмечены более высокие уровни ферритина, который можно интерпретировать как показатель выраженности воспалительной реакции. Еще в одном исследовании оценивали корреляцию уровня витамина D в крови и показателей СРБ как суррогатного маркера «цитокинового шторма» [24].

В экспериментальном исследовании, проведенном на крысах, показано, что активная форма витамина D отрицательно регулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему за счет снижения синтеза ренина – ангиотензинпревращающего фермента ангиотензина II – и блокирования рецептора ренина, что способствует уменьшению повреждения альвеол [25]. Противовоспалительный эффект витамина D также связан со стимуляцией пролиферации альвеолярного эпителия и синтеза сурфактанта, уменьшением апоптоза [26].

Целый ряд исследований показал положительную связь между дефицитом витамина D и тяжестью течения COVID-19. Была определена корреляция уровнем витамина D со случаями новой коронавирусной

инфекции и смертностью в 20 европейских странах по состоянию на 20 мая 2020 г. Между средним уровнем витамина D и случаями COVID-19 наблюдалась значимая отрицательная корреляция ($p = 0,033$) [27]. Некоторые ретроспективные исследования продемонстрировали корреляцию между статусом витамина D, тяжестью COVID-19 и смертностью, в то время как другие исследования корреляции при корректной обработке смешивающих переменных не выявили.

Метаанализом 27 обсервационных исследований по оценке дефицита витамина D у пациентов с тяжелым течением COVID-19 установлено, что распространенность у них дефицита витамина D была на 64 % больше (скорректированное отношение шансов (ОШ) = 1,64; доверительный интервал 95 % (ДИ) = 1,30–2,09), чем у пациентов с легким течением заболевания. Недостаточность концентрации витамина D увеличила число госпитализаций (ОШ = 1,81; 95 % ДИ = 1,41–2,21) и смертность от COVID-19 (ОШ = 1,82; 95 % ДИ = 1,06–2,58) [26]. Исследования пациентов с тяжелым течением COVID-19 и лиц, с положительной реакцией на SARS-CoV-2, не имеющих клинической симптоматики, показали, что дефицит витамина D (о чем свидетельствует концентрация 25(OH)D в сыворотке крови < 20 нг/мл) гораздо более распространен у пациентов с тяжелым течением заболевания, требующим госпитализации и увеличивающим вероятность смерти: распространенность дефицита была почти у 100 % пациентов, находящихся в критическом состоянии [28].

Высокая летальность от COVID-19 в Испании и Италии коррелирует с уровнем витамина D среди насе-

ления. Исследование, проведенное на территории Европы, показало, что именно в этих странах жители имеют самые низкие уровни 25(OH)D. Кроме того, синтез витамина D снижен у пожилых людей и темнокожих, что также связано с более высокой смертностью в этих демографических группах [18, 25]. Высокая смертность от COVID-19 среди пожилых пациентов также коррелирует с более низким уровнем витамина D в крови и снижением активности почечной и экстракренальной гидроксилазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммуномодулирующий эффект витамина D связан с активацией противомикробной активности, подавлением избыточной дифференцировки антигенпрезентирующих клеток и балансировки Т-клеточного ответа, уменьшением воспаления за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов. Недостаточность витамина D широко распространена среди населения, сопровождается снижением резистентности организма к бактериальным и вирусным заболеваниям, в том числе к новой коронавирусной инфекции. Применение витамина D, поддерживающего противовирусный иммунитет и способного ослаблять «цитокиновый шторм», снижая таким образом тяжесть заболевания и смертность, можно рассматривать как одно из перспективных направлений в профилактике и лечении COVID-19. А для реализации иммунных и противовоспалительных эффектов необходимо поддерживать его уровень в крови не менее 30 нг/мл.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bikle D. Extrarenal Synthesis of 1,25-Dihydroxyvitamin D and its Health Implications // New York: Humana Press. 2010. P. 277–295.
2. Teymoori-Rad M., Shokri F., Salimi V., Marashi S. M. The interplay between vitamin D and viral infections // Rev Med Virol. 2019. Vol. 29, No. 2. P. 2032.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю., Спиричев В. Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии // Мед. совет. 2016. № 1. С. 12–21.
4. Fairchok M., Schofield C., Chen W., Pugh M., Bigg H. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infants // Journal of Infectious Diseases and Epidemiology. 2017. Vol. 3, No 2. P. 1–7. DOI 10.23937/2474-3658/1510030.
5. Bahn I., Camargo C., Wenger J., Ricciardi C., Ye J. Circulating Levels of 25-Hydroxyvitamin D and Cathelicidin Levels in Healthy Adults // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011. Vol. 127, P. 1302–1304. DOI 10.1016/j.jaci.2010.12.1097.
6. Громова О. А., Торшин И. Ю., Фролова Д. Е., Лапочкина Н. П., Лиманова О. А. Противовирусные эффекты витамина D // Мед. совет. 2020. № 3. С. 152–158. DOI 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.
7. Pletz M., Terkamp C., Schumacher U., Rohde G., Schütte H. Vitamin D Deficiency Incommunity-Acquired Pneumonia: Low Levels of 1,25(OH)₂ D are Associated with Disease Severity // Respiratory Research. 2014. Vol. 15, No 1. P. 53. DOI 10.1186/1465-9921-15-53.

REFERENCES

1. Bikle D. Extrarenal Synthesis of 1,25-Dihydroxyvitamin D and its Health Implications // New York: Humana Press. 2010. P. 277–295.
2. Teymoori-Rad M., Shokri F., Salimi V., Marashi S. M. The interplay between vitamin D and viral infections // Rev Med Virol. 2019. Vol. 29, No. 2. P. 2032.
3. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Spirichev V. B. A Full Genome Analysis of Vitamin D Receptor Binding Sites Indicates a Wide Range of Potential Uses for Vitamin D in Therapy // Meditsinskiy sovet. 2016. No. 1. P. 12–21 (In Russian).
4. Fairchok M., Schofield C., Chen W., Pugh M., Bigg H. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infants // Journal of Infectious Diseases and Epidemiology. 2017. Vol. 3, No 2. P. 1–7. DOI 10.23937/2474-3658/1510030.
5. Bahn I., Camargo C., Wenger J., Ricciardi C., Ye J. Circulating Levels of 25-Hydroxyvitamin D and Cathelicidin Levels in Healthy Adults // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011. Vol. 127, P. 1302–1304. DOI 10.1016/j.jaci.2010.12.1097.
6. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Frolova D. E., Lapochkina N. P., Limanova O. A. About Antiviral Effects of Vitamin D // Meditsinskiy sovet. 2020. No. 3. P. 152–158. DOI 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158 (In Russian).
7. Pletz M., Terkamp C., Schumacher U., Rohde G., Schütte H. Vitamin D Deficiency Incommunity-Acquired Pneumonia: Low Levels of 1,25(OH)₂ D are Associated with Disease Severity // Respiratory Research. 2014. Vol. 15, No 1. P. 53. DOI 10.1186/1465-9921-15-53.

8. Charoenngam N., Holick M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 7. P. 2097. DOI 10.3390/nu12072097.
9. Vanherwegen A. S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017. Vol. 46, No. 4. P. 1061–1094. DOI 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
10. Grant W. B., Lahore H., McDonnell S., Baggerly C. A., French C. B. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, P. 988. DOI 10.3390/nu12040988.
11. Hurwitz J. L., Jones B. G., Penkert R. R. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection // *J Pediatr*. 2017. Vol. 187, No. 323–327. DOI 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.27.
12. Petri M., Bello K. J., Fang H., Magder L. S. Vitamin D in Systemic Lupus Erythematosus: Modest Association with Disease Activity and the Urine Protein-To-Creatinine Ratio // *Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 65, No. 7. P. 1865–1871.
13. Wu C-C., Chang J-H., Chen C-C. et al. Calcitriol Treatment Attenuates Inflammation and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism Tohoku // *J Exp Med*. 2011. Vol. 223, P. 153–159. DOI 10.1620/tjem.223.153.
14. Adams J. S., Rafison B., Witzel S., Reyes R. E., Shieh A., Chun R., Zavala K., Hewison M., Liu P. T. Regulation of the Extrarenal CYP27B1-hydroxylase // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2013. Vol. 144, P. 22–27. DOI 10.1016/j.jsbmb.2013.12.009.
15. Lai C. C., Liu Y. H., Wang C. Y., Wang Y. H., Hsueh S. C., Yen M. Y., Ko W. C., Hsueh P. R. Asymptomatic Carrier State, Acute Respiratory Disease, and Pneumonia due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and Myths // *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. Vol. 53, No. 3. P. 404–412. DOI 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
16. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. Vol. 69, 15. P. 458–464. DOI 10.15585/mmwr.mm6915e3.
17. Khan M., Khan H., Khan S., Nawaz M. Epidemiological and Clinical Characteristics of Coronavirus Disease (COVID-19) Cases at a Screening Clinic during the Early Outbreak Period: a Single-Centre Study // *J Med Microbiol*. 2020. Vol. 69, No. 8. P. 1114–1123. DOI 10.1099/jmm.0.001231.
18. Ilie P. C., Stefanescu S., Smith L. The Role of Vitamin D in the Prevention of Coronavirus Disease 2019 Infection and Mortality // *Aging Clin Exp Res*. 2020. Jul. Vol. 32, No. 7. P. 1195–1198. DOI 10.1007/s40520-020-01570-8.
19. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *J Am Med Assoc*. 2020. DOI 10.1001/jama.2020.1585.
20. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
21. Громова О. А., Торшин И. Ю., Малявская С. И., Лапочкина Н. П. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19 // *ПМЖ*. 2020. № 9. С. 32–38.
8. Charoenngam N., Holick M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 7. P. 2097. DOI 10.3390/nu12072097.
9. Vanherwegen A. S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017. Vol. 46, No. 4. P. 1061–1094. DOI 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
10. Grant W. B., Lahore H., McDonnell S., Baggerly C. A., French C. B. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, P. 988. DOI 10.3390/nu12040988.
11. Hurwitz J. L., Jones B. G., Penkert R. R. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection // *J Pediatr*. 2017. Vol. 187, No. 323–327. DOI 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.27.
12. Petri M., Bello K. J., Fang H., Magder L. S. Vitamin D in Systemic Lupus Erythematosus: Modest Association with Disease Activity and the Urine Protein-To-Creatinine Ratio // *Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 65, No. 7. P. 1865–1871.
13. Wu C-C., Chang J-H., Chen C-C. et al. Calcitriol Treatment Attenuates Inflammation and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism Tohoku // *J Exp Med*. 2011. Vol. 223, P. 153–159. DOI 10.1620/tjem.223.153.
14. Adams J. S., Rafison B., Witzel S., Reyes R. E., Shieh A., Chun R., Zavala K., Hewison M., Liu P. T. Regulation of the Extrarenal CYP27B1-hydroxylase // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2013. Vol. 144, P. 22–27. DOI 10.1016/j.jsbmb.2013.12.009.
15. Lai C. C., Liu Y. H., Wang C. Y., Wang Y. H., Hsueh S. C., Yen M. Y., Ko W. C., Hsueh P. R. Asymptomatic Carrier State, Acute Respiratory Disease, and Pneumonia due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and Myths // *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. Vol. 53, No. 3. P. 404–412. DOI 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
16. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. Vol. 69, 15. P. 458–464. DOI 10.15585/mmwr.mm6915e3.
17. Khan M., Khan H., Khan S., Nawaz M. Epidemiological and Clinical Characteristics of Coronavirus Disease (COVID-19) Cases at a Screening Clinic during the Early Outbreak Period: a Single-Centre Study // *J Med Microbiol*. 2020. Vol. 69, No. 8. P. 1114–1123. DOI 10.1099/jmm.0.001231.
18. Ilie P. C., Stefanescu S., Smith L. The Role of Vitamin D in the Prevention of Coronavirus Disease 2019 Infection and Mortality // *Aging Clin Exp Res*. 2020. Jul. Vol. 32, No. 7. P. 1195–1198. DOI 10.1007/s40520-020-01570-8.
19. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *J Am Med Assoc*. 2020. DOI 10.1001/jama.2020.1585.
20. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
21. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Malyavskaya S. I., Lapochkina N. P. On the Prospects of Using Vitamin D and other Micronutrients in the Prevention and Therapy of Covid 19 // *RMJ*. 2020. No. 9. P. 32–38 (In Russian).

22. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA Sequencing of 13 Human Tissues Identify Cell Types and Receptors of Human Coronaviruses // *Biochem Biophys Res Commun.* 2020. P. 135–140. DOI 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
23. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of Vitamin D Level among Asymptomatic and Critically Ill COVID-19 Patients and its Correlation with inflammatory markers // *Sci Rep.* 2020. No.10 (1). DOI 10.1038/s41598-020-77093-3.
24. Xu Y., Baylink D. J., Chen C. S. et al. The Importance of Vitamin d Metabolism as a Potential Prophylactic, Immunoregulatory and Neuroprotective Treatment for COVID-19 // *J. Transl. Med.* 2020. Vol. 18. P. 322. DOI 10.1186/s12967-020-02488-5.
25. Bhimani S., Khalid H., Khalid M., Ochani RK. Vitamin D and COVID-19: Does a Deficiency Point Towards an Unfavorable Outcome? // *Endocrinology & Metabolism International Journal.* 2020. Vol. 18 (3). P. e107669. DOI 10.5812/ijem.107669.
26. Zheng S., Yang J., Hu X. et al. Vitamin D attenuates lung injury via Stimulating Epithelial Repair, Reducing Epithelial Cell Apoptosis and Inhibits TGF-beta Induced Epithelial to Mesenchymal Transition // *Biochem Pharmacol.* 2020. Vol. 177. P. 113955. DOI 10.1016/j.bcp.2020.113955.
27. Ali N. Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression and Severity // *J Infect Public Health.* 2020. Vol. 13, No. 10. P. 1373–1380. DOI 10.1016/j.jiph.2020.06.021.
28. Pereira M., Dantas Damascena A., Galvão Azevedo L. M. et al. Vitamin D Deficiency Aggravates COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020. No. 4. P. 1–9. DOI 10.1080/10408398.2020.1841090.
22. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA Sequencing of 13 Human Tissues Identify Cell Types and Receptors of Human Coronaviruses // *Biochem Biophys Res Commun.* 2020. P. 135–140. DOI 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
23. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of Vitamin D Level among Asymptomatic and Critically Ill COVID-19 Patients and its Correlation with inflammatory markers // *Sci Rep.* 2020. No.10 (1). DOI 10.1038/s41598-020-77093-3.
24. Xu Y., Baylink D. J., Chen C. S. et al. The Importance of Vitamin d Metabolism as a Potential Prophylactic, Immunoregulatory and Neuroprotective Treatment for COVID-19 // *J. Transl. Med.* 2020. Vol. 18. P. 322. DOI 10.1186/s12967-020-02488-5.
25. Bhimani S., Khalid H., Khalid M., Ochani RK. Vitamin D and COVID-19: Does a Deficiency Point Towards an Unfavorable Outcome? // *Endocrinology & Metabolism International Journal.* 2020. Vol. 18 (3). P. e107669. DOI 10.5812/ijem.107669.
26. Zheng S., Yang J., Hu X. et al. Vitamin D attenuates lung injury via Stimulating Epithelial Repair, Reducing Epithelial Cell Apoptosis and Inhibits TGF-beta Induced Epithelial to Mesenchymal Transition // *Biochem Pharmacol.* 2020. Vol. 177. P. 113955. DOI 10.1016/j.bcp.2020.113955.
27. Ali N. Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression and Severity // *J Infect Public Health.* 2020. Vol. 13, No. 10. P. 1373–1380. DOI 10.1016/j.jiph.2020.06.021.
28. Pereira M., Dantas Damascena A., Galvão Azevedo L. M. et al. Vitamin D Deficiency Aggravates COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020. No. 4. P. 1–9. DOI 10.1080/10408398.2020.1841090.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кушникова Ирина Павловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: ira222052@mail.ru

Нелидова Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-7110-442X.

E-mail: nelidovanv80@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Irina P. Kushnikova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: ira222052@mail.ru

Natalya V. Nelidova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Multidisciplinary Clinical Education Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-7110-442X.

E-mail: nelidovanv80@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ И МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ АПОПЛЕКСИИ ЯИЧНИКА. ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ СУБАРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА НА РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИИ

А. Д. Дели^{1, 2}, А. Э. Каспарова^{1, 3}, Л. В. Коваленко¹, В. С. Шелудько^{1, 2}

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

³ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

Цель – проанализировать научные публикации, посвященные причинам и механизмам апоплексии яичника и развитию рецидива патологии у женщин, проживающих, в том числе, в неблагоприятных климатических условиях субарктического региона. **Материал и методы.** Поиск информации о проблеме апоплексии яичника проведен в отечественных и зарубежных базах данных: MEDLINE, PubMed, КиберЛенинка, eLIBRARY.RU, Scopus и Web of Science. Глубина поиска в среднем составила 10 лет. Для поиска использованы следующие ключевые слова: апоплексия яичника, болезни адаптации, функциональные нейроэндокринные нарушения, нарушение менструальной функции, метаболический синдром, гемостаз, неспецифическая защита. В результате анализа 80 публикаций по теме составлен систематизированный обзор 40 литературных источников, в том числе 13 зарубежных. **Результаты.** Несмотря на частоту встречаемости этой патологии, в научной литературе не выявлено убедительных данных о причинах и механизмах ее формирования, которые позволили бы предложить персонализированные методы лечения и профилактики рецидива апоплексии яичника у женщин, проживающих в неблагоприятных климатических условиях Среднего Приобья. Очевидна необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: апоплексия яичника, адаптация, стресс, гомеостаз, гормональный дисбаланс, вариабельность ритма сердца.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Дели Александра Дмитриевна, e-mail: Deli_Alexandra@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных стратегических направлений социальной политики государства является сохранение и укрепление как соматического, так и репродуктивного здоровья граждан. Согласно официальным данным Росстата [1], в нашей стране сохраняется тенденция низкой рождаемости. Так, суммарный коэффициент рождаемости в России в 2020 г. составил 1,82 рождений на одну женщину и снизился на 13 % по сравнению 2017 г. (2,1 рождений на одну женщину). Важнейшей причиной демографического кризиса, за исключением снижения количества женщин репродуктивного возраста, позднего осуществления репродуктивной функции как женщинами, так и мужчинами, является возрастающий уровень заболеваний репродуктивной системы женщин. В соответствии с Указом Президента РФ от 7 мая 2018 г. был разработан национальный проект «Демография» со сроком исполнения до 2024 г., целью которого является увеличение рождаемости и улучшение демографической ситуации в нашей стране. Очевидно, что для его реализации необходим комплекс действенных мер (как экономических и политических, так и медицинских), которые

будут способствовать сохранению репродуктивного здоровья и профилактике гинекологической заболеваемости женщин, в том числе и апоплексии яичника (АЯ) [2–4].

В научной литературе данная нозология представлена различными терминами: «кровоизлияние в яичник», «разрыв кисты желтого тела», «разрыв яичника», «овариальное кровотечение» [3]. В гинекологической практике АЯ характеризуется внезапным кровоизлиянием в яичник и нарушением целостности ткани, а при геморрагической форме – развитием внутрибрюшного кровотечения [4–5].

Апоплексия яичника, согласно данным отечественной литературы, составляет 17–19 % в структуре острой гинекологической патологии и треть всех экстренных госпитализаций в гинекологические стационары [2, 6]. Среди причин перитонеальных кровотечений эта жизнеугрожающая нозология, требующая проведения экстренного оперативного лечения, занимает второе место после эктопической беременности. Рецидивы АЯ выявляются в 21,6–69,0 % случаев [4]. При этом возникает дополнительная проблема сохра-

нения репродуктивной функции женщин после оперативного лечения яичника [7–9]. Так, по данным ряда авторов, АЯ и ее рецидивы сопровождаются снижением фертильности молодых женщин, а в 60 % случаев приводят не только к функциональным нарушениям, но и к утрате овариального резерва у женщин [2, 10, 11].

В научных кругах ведется активное обсуждение последствий АЯ, ее влияния на фертильность женщин, а также последствий ее консервативного лечения и хирургического вмешательства [12–14]. По данным ряда исследователей, АЯ статистически чаще приводит к репродуктивным потерям (самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность), плацентарным нарушениям и другим осложнениям гестации в поздние сроки беременности [15, 16]. При этом предикторами АЯ, как и осложнений гестации, называются системные нарушения микроциркуляции на фоне хронического стресса, гормонального дисбаланса, воспалительного процесса, нарушения анатомии сосудистой стенки, эндометриозные поражения яичника и др. [4].

Несмотря на то что АЯ – часто встречаемое заболевание, в научной литературе недостаточно работ, посвященных комплексному изучению патогенетических аспектов его формирования, и они противоречивы. Нарушения, приводящие к АЯ и ее рецидивам, часто вызваны совокупностью факторов, а точная причина и механизм разрыва яичника так и не установлены. Не разработаны с учетом элементов персонализации и не реализуются с позиций патогенеза

заболевания программы лечения и реабилитации молодых женщин с АЯ. У женщин, проживающих в неблагоприятных климатических условиях субарктического региона, при которых высока вероятность формирования функциональных нарушений репродуктивной системы, очевидна необходимость дальнейших исследований АЯ для определения частоты ее развития, причин и механизмов формирования, персонализированного подхода к их реабилитации.

Цель – провести анализ научной литературы, посвященной причинам и механизмам апоплексии яичника у женщин, проживающих в неблагоприятных климатических условиях субарктического региона, для предупреждения развития рецидива патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен литературный поиск, посвященный проблеме апоплексии яичника, в международных и отечественных базах данных: MEDLINE, PubMed, КиберЛенинка, eLIBRARY.RU, Scopus, Web of Science. Глубина поиска в среднем составила 10 лет. Для поиска информации использованы следующие ключевые слова: апоплексия яичника, субарктический регион, адаптация, функциональные нейроэндокринные нарушения и болезни адаптации, вегетативная нервная система, вариабельность ритма сердца, психосоматический статус, воспаление, эндотелиальная дисфункция, гормональный дисбаланс, нарушение менструальной функции, метаболический синдром, гемостаз, неспецифическая защита. В результате анализа 80 публикаций по теме составлен систематизированный

MODERN CONCEPTS OF CAUSES AND MECHANISMS FOR FORMATION OF OVARIAN APOPLEXY: INFLUENCE OF CLIMATE CONDITIONS OF THE SUBARCTIC REGION ON THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGY

A. D. Deli^{1,2}, A. E. Kasparova^{1,3}, L. V. Kovalenko¹, V. S. Sheludko^{1,2}

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

³ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

The study aims to analyze the literature data on the causes and mechanisms of ovarian apoplexy and the development of recurrence of pathology in women, including those living in unfavorable climatic conditions of the subarctic region. **Material and methods.** A literature search is carried out in international and Russian databases such as MEDLINE, PubMed, CyberLeninka, eLIBRARY.RU, Scopus, and Web of Science. The search depth averaged out ten years. For the literary search, the following keywords are used: ovarian apoplexy, adaptation diseases, functional neuroendocrine disorders, menstrual disorder, metabolic syndrome, hemostasis, nonspecific protection. During the search, eighty articles are selected on the topic of research. Only forty of them, counting thirteen foreign ones, are included in this systematic review. **Results.** Despite the frequency of occurrence of this pathology, the scientific literature has not revealed convincing data on the causes and mechanisms of its formation, which would make it possible to offer personalized methods of treatment and prevention of recurrence of ovarian apoplexy in women living in unfavorable climatic conditions of the Middle Ob region. The need for further research in this direction is obvious.

Keywords: ovarian apoplexy, adaptation, stress, homeostasis, hormonal imbalance, heart rate variability.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Aleksandra D. Deli, e-mail: Deli_Alexandra@mail.ru

обзор 40 литературных источников, в том числе 13 зарубежных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре внутрибрюшных кровотечений гинекологического происхождения АЯ занимает второе место после эктопической беременности и составляет 27,8 % случаев среди гинекологических больных, поступающих в стационар. По мнению Т. Г. Сухих, Л. В. Адамян [16] и других исследователей, последствия АЯ, особенно связанные с хирургическим вмешательством, создают угрозу яичниковой дисфункции, снижают овариальный резерв, что ухудшает прогноз фертильности молодых женщин [8, 12].

Как известно, выделяют болевую, геморрагическую (анемическую) и смешанную формы АЯ, но в последние годы произошли изменения в ее классификации. Выделяют следующие формы АЯ в зависимости от степени тяжести заболевания и объема кровопотери: легкая – кровопотеря 100–150 мл, средняя – 150–500 мл, тяжелая – более 500 мл. Такая классификация позволяет врачу определить более четкую тактику ведения при этой патологии [17], хотя остается еще ряд вопросов о необходимости санации брюшной полости с целью профилактики спаечного процесса.

Следует отметить, что актуальность проблемы АЯ связана со снижением возрастного профиля заболевания и с увеличением частоты данной патологии среди популяции молодых женщин. Превалирование данной нозологии среди юных девушек наглядно отражено в отечественной и зарубежной литературе [2, 18]. Так, исследованием J. G. Hallatt и соавт. [19] установлена высокая распространенность данного заболевания именно среди молодых женщин. По мнению авторов, большинство разрывов яичника происходит во время секреторной фазы цикла и является одной из причин развития «острого живота». Масштабные исследования также демонстрируют омоложение заболевания с течением времени. По результатам исследования W. K. Ho, и соавт. [20], проведенного в Тайване за 20-летний период, установлены клинические и демографические особенности пациенток с АЯ и частота развития данной патологии. По сравнению с аналогичными показателями в 80-х годах прошлого столетия произошло статистически значимое увеличение (с 1,4 % до 15,4 %) числа молодых пациенток с АЯ в возрасте 19 лет, причем 52,7 % из них были нерожавшими, в отличие от 18 % таких женщин в прошлые годы. Авторы убеждены, что подростки и молодые женщины, имеющие один или несколько эпизодов овариальных кровотечений в анамнезе, подвержены большему риску осложнений, влияющих на их фертильность. К этому выводу склоняются и известные отечественные ученые. В докладе на международном конгрессе академика А. Н. Стрижакова [15] отмечено, что последствия АЯ на 30–40 % снижают фертильность молодых женщин, а при ее рецидивах данный показатель возрастает до 60 %.

Особого внимания заслуживает геморрагическая форма АЯ, угрожающая жизни женщины [3, 7], что подтверждается также аналогичными выводами зарубежных ученых [3, 14, 19]. Как отмечает большинство исследователей, при геморрагической форме АЯ, требующей экстренного хирургического вмешательства, в связи с развитием внутрибрюшного кровотечения,

существует риск формирования спаечного процесса органов малого таза [6, 10, 12].

Влияние последствий хирургического вмешательства при АЯ на репродуктивный потенциал женщины широко обсуждается в научных кругах и зачастую имеет дискуссионный характер. Согласно данным Н. Г. Литвинцевой [8], любое оперативное вмешательство на придатках создает проблему в отдаленном послеоперационном периоде для генеративной функции женщин, статистически повышая частоту ановуляторных циклов, формирования функциональных кист, развития рецидивов АЯ [22]. По результатам отечественных исследований [11, 13, 21] установлено, что частота овуляторных циклов после хирургического лечения зависит не столько от доступа, сколько от объема оперативного вмешательства. Согласно зарубежным исследованиям, снижение овариального резерва не зависит от гистологической структуры кисты, а определяющее значение имеет именно объем вмешательства на яичнике и метод проведения гемостаза. Показано, что использование гемостатического шва с целью гемостаза обладает преимуществом по сравнению с электрокоагуляцией яичника и позволяет сохранить овариальный резерв женщин [20]. По оценке Е. А. Калининой [22], оперативное вмешательство на яичниках приводит к снижению овариального резерва и представляет проблему при проведении вспомогательных репродуктивных технологий в связи с уменьшением объема яичников, а также истощением фолликулярного резерва. Установлено, что на оперированных яичниках определяется слабый ответ фолликулов на стимуляцию овуляции, что связано, по мнению автора, с нарушением микроциркуляции доминантных фолликулов. Вместе с тем К. В. Краснопольская [23] утверждает, что ведущим предопределяющим фактором снижения овариального резерва является не сам факт оперативного вмешательства, а предшествующие патологические изменения в яичниках.

Развитию АЯ может способствовать ряд эндогенных или экзогенных факторов. Среди экзогенных факторов превалируют физическое напряжение, бурный половой акт; эндогенными причинами могут служить хронический стресс, аномалии и нарушения положения половых органов, в том числе матки, механическое сдавление сосудов органов малого таза, объемные образования яичника, спаечный процесс органов малого таза [3, 15].

Отдельного внимания заслуживает теория апоплексии яичника, развившейся на фоне варикозного расширения яичниковых вен, причинами формирования которого, по мнению исследователей, может служить прием оральных контрацептивов, тяжелая физическая нагрузка, избыток эстрогенов [24].

Отсутствие четких представлений о причинах и механизме заболевания определяет дальнейший поиск факторов риска АЯ, и многие авторы к числу основных относят стрессовые и ангиогенные факторы, гормональный дисбаланс и воспалительные процессы органов малого таза [2, 9, 15, 25]. По мнению исследователей, в процессе менструальной функции создаются благоприятные для развития разрыва яичника условия, такие как овуляция, обильная васкуляризация тканей желтого тела, гиперемия яичника – эти изменения сопровождаются застоем крови в этих органах с их расширением и склерозированием. Сама ткань

яичника претерпевает воспалительные изменения, стенки сосудов становятся более проницаемыми, образуя множество мелких кист. Варикозное расширение яичниковых вен как следствие таких нарушений может привести к образованию гематомы в области яичника, при разрыве которой возникает кровотечение в брюшную полость [2, 15, 24]. Можно предположить, что развитие гематомы способствует «скачку» давления в яичнике, что может спровоцировать разрыв сосудов органа.

В отечественной и зарубежной литературе активное внимание уделяется взаимосвязи АЯ и изменений в системе гемостаза. По данным E. R. Novak, J. D. Woodruff [26], кровотечение обычно не происходит из места стигмы яичника, потому что она заполняется фибрином. Овуляция сопровождается стадией пролиферации или гиперемии, состоящей из разрыва фолликула и лютеинизации гранулезного слоя, который лишен кровеносных сосудов. Как указывают авторы, с наступлением стадии васкуляризации гранулезный слой фолликула пронизан кровеносными сосудами, которые в физиологических условиях заполняют полость желтого тела кровью. Если в этот момент гематома желтого тела разрывается, может произойти внутрибрюшное кровотечение, особенно если у женщины имеются нарушения в системе гемостаза. Аналогичные закономерности установлены исследователями Геттингенского университета во главе с G. Hellmut [27] и американскими учеными под руководством H. M. Fraser [28]. По их мнению, в основе АЯ лежит предшествующий характер и обширность изменений гистологической структуры яичника, которые объясняют переход физиологического кровоизлияния в патологическое кровотечение.

S. R. Steinhubl, D. J. Moliterno [29], основываясь на том, что АЯ характеризуется внутриовариальным кровоизлиянием с последующим разрывом гематомы и развитием внутрибрюшного кровотечения, доказали наличие у таких пациенток нарушений в системе сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Результаты проспективного когортного исследования ученых университета Пенсильвании R. C. Bradley, и соавт. [30] подтверждают наличие связи между нарушениями в системе гемостаза и формированием АЯ.

Следует отметить, что изменения в системе гемостаза биологически опосредованы и являются частью общего адаптационного синдрома и функцией внутрисосудистого фактора врожденного иммунитета. В развитии клинического кровотечения, помимо активизации внутрисосудистых факторов гемостаза, не исключена роль носительства генетических факторов тромбофилий с высоким уровнем тромбогенности/кровотечения. Согласно данным S. R. Steinhubl и соавт. [29], наличие аллеля PL-AII приводит к повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов в артериальных сосудах яичника, что представляет высокий риск тромбоза, способствует нарушению целостности яичниковой ткани, его микроциркуляции, реализующемуся в кровоизлиянии.

Некоторые современные исследования посвящены оценке значения микроциркуляторного русла в патогенезе овариальных кровотечений. В процессе исследования гематотканевого барьера желтого тела изучали роль нарушения синтеза специфического маркера сосудистого русла – коллагена IV типа базаль-

ной мембраны капилляров, указывающего на наличие избыточных склеротических изменений, повышающих ломкость капилляров сосудов яичника. По мнению авторов, изучение состояния сосудисто-эндотелиального звена способствует более глубокому пониманию этиологии и патогенеза АЯ [28, 31, 32].

В настоящее время в научных кругах активно обсуждается роль сосудистого эндотелиального фактора роста и цитокинов в патогенезе овариальных кровотечений. Выявлено достоверное увеличение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и его рецепторов СЭФРР1 и СЭФРР2 в эндотелии сосудов и лютеоцитах желтого тела [9, 15]. Нарушение соотношения экспрессии СЭФРР1 и СЭФРР2 в эндотелии сосудов в сравнении с нормой подтверждается также и зарубежными исследованиями [27].

В научной литературе встречаются публикации, демонстрирующие роль протеаз, протеинкиназ в механизме формирования АЯ. Так, L. D. Russel и соавт. [33] выявили, что экспрессия протеаз сопровождается нарушением фолликулогенеза – накоплением антральных фолликулов и развитием кистозноизменных яичников. Данное патологическое состояние является предиктором АЯ. Кроме того, протеинкиназа JNK (Jun N-terminal kinase), известная как протеинкиназа SAPK (Stress activated protein kinase), активируемая стрессом, по ее способности фосфорилирования в ответ на влияние стрессовых факторов (воспаление, температурный, осмотический стресс) принадлежит к семейству митоген-активированных протеинкиназ MAPK (Mitogen activated protein kinase) и регулирует различные клеточные процессы, включая пролиферацию, а также процессы межклеточной адгезии с формированием перифокальных спаек.

Сложность объяснения формирования АЯ обусловлена физиологическими циклическими изменениями в органах малого таза у женщин фертильного возраста [34, 35]. Важным фактором формирования АЯ является оценка овуляторной функции яичника. Учитывая, что яичник ответственен за рост и развитие фолликулов, овуляцию и стероидогенез, в основе развития АЯ, по мнению исследователей [3, 8], лежат процессы отсутствия овуляции. Так, при анализе морфологии овариальной ткани, полученной при проведении хирургического вмешательства, обусловленного интраперитонеальным кровотечением, было подтверждено наличие кровотечения из лютеинизированного неовулированного фолликула, а также установлено преобладание ановуляторных циклов по типу гиперэстрогенной ановуляции с формированием фолликулярных кист у пациенток с анемической формой АЯ, при этом дисфункция яичников при наличии овуляторных циклов лежит в основе болевой формы заболевания [36].

Многие авторы решающую роль в возникновении кровоизлияния в яичник отводят нарушению гормонального фона. Основная причина разрыва яичника – чрезмерное увеличение концентрации и соотношения половых гормонов гипофиза, что приводит к интенсивному кровоснабжению яичников. При стрессах, неблагоприятных условиях жизни нарушается нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы [4, 8, 9, 13]. Кроме того, в процессе дисгормонального баланса в ткани яичника запускается биохимический каскад, включая выработку стероидных гормонов, простагландинов ПГЕ2, протеаз, цитокинов, иници-

ирующих локальную провоспалительную реакцию. Такой процесс служит предиктором формирования фолликулярных кист и АЯ [33].

Гормональный дисбаланс обусловлен стрессорным фактором и, как следствие, гиперпродукцией пролактина, надпочечниковых гормонов, которые могут стать причиной возникновения мультифолликулярного типа строения яичников с последующей реализацией в АЯ [4]. Установлено также, что риск развития ретенционных кист яичников, а значит и АЯ, повышен у женщин с высоким индексом массы тела [35].

Метаболические, иммунологические изменения и гормональная дисфункция являются факторами гемостазиологических нарушений, провоцирующих гиперкоагуляцию или кровотечение. По мнению М. М. Чертовских [37], нарушение в сосудистом звене гемостаза при АЯ можно обосновать активацией системного воспалительного ответа, приводящего к склерозированию сосудов яичника. Инфекционный фактор и воспалительный ответ с развитием склеротического процесса в сосудистой стенке яичника являются предикторами запуска механизма АЯ, при этом объем кровопотери прямо пропорционален степени инфицированности пациенток.

С позиции интегративной физиологии специфика нейроэндокринной системы объединена нервными и гуморальными звеньями регуляции, направленной на получение адаптивных результатов жизнедеятельности человека и репродуктивных функций, а изменение гормонального статуса определяет функционирование всех систем организма [9, 24]. Стресс-реакции, обусловленные неблагоприятными для жизни климатическими условиями, могут быть одним из основных факторов развития нейроэндокринных нарушений и АЯ [31]. Исследование нейроэндокринных нарушений при реализации функций репродукции и изучение связи между гормональными отклонениями и дисфункцией высших отделов нервной системы, возникающей в результате воздействия различных экзогенных факторов [38], крайне актуально для женщин, проживающих в субарктической зоне.

В связи с промышленным освоением Севера и его субарктической и арктической зон довольно интенсивна в эти районы миграция женщин фертильного возраста. Результатом данного процесса является развитие у мигрантов-европеоидов нейроэндокринных, психоэмоциональных, иммунологических нарушений, в том числе формирование метаболических расстройств.

В положениях экологической репродуктологии, сформулированных еще в прошлом веке, показано, что репродуктивная система активно реагирует на факторы внешней среды нарушениями своих функций и формированием повышенной заболеваемости [35, 39]. Именно эти стрессовые факторы на фоне повышенной психоэмоциональной нестабильности в сочетании с генетической предрасположенностью к «поломкам» механизмов регуляции генеративной функции могут вызывать социально-биологическую дезадаптацию, приводящую к возникновению заболеваний репродуктивной системы. Перинатальные

аспекты нейроэндокринной патологии у женщин и детей Югры описаны в исследованиях А. Д. Попова и соавт. [40].

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что нейроэндокринные нарушения, особенно функционирования органов иммуногенеза и другие нарушения гомеостаза в условиях неблагоприятной климатогеографической субарктической зоны проживания могут явиться важными неспецифическими патогенетическими звеньями нейроэндокринной дисфункции, повышенной продукции медиаторов воспаления и характеризоваться развитием локального системного воспалительного ответа, активацией процессов пролиферации. Закономерным исходом системного процесса является снижение эластичности овариальных сосудов и развитие патологии микроциркуляции яичника, которые могут лежать в основе АЯ.

В настоящее время, ввиду снижения фертильности женщин и показателя рождаемости, большинство авторов высказываются о необходимости формирования групп риска развития невоспалительных заболеваний яичников для проведения целенаправленных профилактических мероприятий, направленных на сохранение их функции. Обязательным условием эффективности оказания помощи женщинам с АЯ с целью предупреждения рецидивов заболевания является проведение персонализированной реабилитации, устранение возникающих функциональных расстройств или заболеваний и восстановление эндокринной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно утверждать, что опубликованные исследования о причинах и механизмах АЯ и ее рецидивах противоречивы. Недостаточно освещены вопросы влияния неблагоприятных климатических условий и особенности этиологии и механизма формирования АЯ у женщин, проживающих на территории субарктической зоны Среднего Приобья, несмотря на частоту встречаемости этой патологии.

В доступной медицинской литературе имеются единичные работы о влиянии АЯ на фертильность женщин в зависимости от вида лечения, а также на течение и исходы их генеративной функции, и отсутствуют убедительные данные, которые бы позволили предложить персонализированные методы лечения и профилактики рецидива данного заболевания.

С целью сохранения репродуктивного здоровья женщин, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, необходимо прогнозировать медико-демографические последствия их переселения в эту субарктическую зону и осуществлять оценку ее влияния на репродуктивную функцию.

Для реализации репродуктивной функции и эффективной реабилитации пациенток с апоплексией и рецидивирующей апоплексией яичников необходимо совершенствование уже имеющихся протоколов лечения, в том числе с учетом механизмов патологии и территориальных особенностей проживания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Демография. 2020 // Федер. служба гос. статистики. URL: <http://www.gks.ru/> (дата обращения: 22.05.2021).
2. Жаркин Н. А., Ткаченко Л. В., Кравченко Т. Г., Гриценко И. В. Апоплексия и ее влияние на репродуктивное здоровье // Вестник ВолГМУ. 2015. № 1. С. 10–14.
3. Кравченко Т. Г. Профилактика осложнений беременности у женщин репродуктивного возраста, оперированных по поводу апоплексии яичника : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2015. 25 с.
4. Гаспаров А. С., Тер-Овакимян А. Э., Хилькевич Е. Г., Косаченко А. Г. Апоплексия яичника и разрывы кист яичников. М. : МИА, 2009. 176 с.
5. Гинекология. Нац. рук. / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 186–193.
6. Кулаков В. И. Гинекология : нац. рук. / под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1088 с.
7. Бокгалова Ю. В. Коррекция репродуктивной функции у женщин после органосохраняющих операций на внутренних половых органах : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012. 20 с.
8. Литвинцева Н. Г. Апоплексия яичника в клинике неотложной гинекологии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
9. Пирогова М. Н. Клиническое значение ангиогенных факторов роста в диагностике и лечении апоплексии яичника : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 24 с.
10. Гриценко И. А., Восстановление репродуктивной функции женщин после операций на яичниках : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2013. 23 с.
11. Овлащенко Е. И., Киселев С. И., Яроцкая Е. Л. и др. Диагностическая ценность показателей овариального резерва у больных после хирургического лечения апоплексии яичника // Материалы X юбилейн. конгресса по репродуктив. медицине. М., 2016. С. 328–329.
12. Darwish A. M., Zhakhhera M., Youssef A. A. Fertility after Laparoscopic Management of Gynecologic Emergencies: the Experience of a Developing Country // Gynecol Surg. 2007. No. 4. P. 85–90.
13. Ткаченко Л. В., Гриценко И. А. Системный подход к восстановлению репродуктивного потенциала у женщин после хирургического снижения овариального резерва // Лечение и профилактика. 2013. № 2. С. 18–23.
14. Murawski M., Gołębiewski A., Sroka M., Czauderna P. Laparoscopic Management of Giant Ovarian Cysts in Adolescents // J Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques. 2012. No. 7. P. 111–113.
15. Стрижаков А. Н., Пирогова М. Н., Шахламова М. Н., Волощук И. Н., Смирнов А. А., Лебедев В. А. Современный взгляд на патогенез апоплексии яичника – роль ангиогенных факторов роста // Мать и дитя – 2015: тез. XVI Всерос. науч. форума. М., 2015. С. 204–205.
16. Сухих Т. Г., Адамян Л. В. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : материалы XXIII междунар. конгресса. М., 2010. С. 5–14.
17. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием : метод. пособия и клинич. протоколы. М. : МЕДпресс-информ, 2010. 224 с.
18. Kim J. H., Lee S. M., Lee J. H. et al. Successful Conservative Management of Ruptured Ovarian Cysts with
1. Demografia. 2020. URL: <http://www.gks.ru/> (accessed: 22.05.2021). (In Russian).
2. Zharkin N. A., Tkachenko L. V., Kravchenko T. G., Gritsenko I. V. Apopleksia i ee vliianie na reproduktivnoe zdorove // Vestnik VolGMU. 2015. No. 1. P. 10–14. (In Russian).
3. Kravchenko T. G. Profilaktika oslozhnenii beremennosti u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta, operirovannykh po povodu apopleksii iaichnika: Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Volgograd, 2015. 25 p. (In Russian).
4. Gasparov A. S., Ter-Ovakimian A. E., Khilkevich E. G., Kosachenko A. G. Apopleksia iaichnika i razryvy kist iaichnikov. Moscow : MIA, 2009. 176 p. (In Russian).
5. Ginekologiya. Nats. ruk. / Ed. by G. M. Saveleva, G. T. Sukhikh, I. B. Manukhin. Moscow : GEOTAR-Media, 2017. P. 186–193. (In Russian).
6. Kulakov V. I. Ginekologiya : nats. ruk. / Ed. by V. I. Kulakov, I. B. Manukhin, G. M. Saveleva. Moscow : GEOTARMedia, 2009. 1088 p. (In Russian).
7. Bokgalova Yu. V. Korrektsiya reproduktivnoi funktsii u zhenshchin posle organosokhraniayushchikh operatsii na vnutrennikh polovykh organakh : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2012. 20 p. (In Russian).
8. Litvintseva N. G. Apopleksia iaichnika v klinike neotlozhnoi ginekologii : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2005. 24 p. (In Russian).
9. Pirogova M. N. Klinicheskoe znachenie angiogennykh faktorov rosta v diagnostike i lechenii apopleksii iaichnika: Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2016. 24 p. (In Russian).
10. Gritsenko I. A., Vosstanovlenie reproduktivnoi funktsii zhenshchin posle operatsii na iaichnikakh : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Volgograd, 2013. 23 p. (In Russian).
11. Ovlashenko E. I., Kiselev S. I., Iarotskaia E. L. et al. Diagnosticheskaya tsennost pokazatelei ovarialnogo rezerva u bolnykh posle khirurgicheskogo lecheniia apopleksii iaichnika // Materialy X iubilein. kongressa po reproduktiv. meditsine. Moscow, 2016. P. 328–329. (In Russian).
12. Darwish A. M., Zhakhhera M., Youssef A. A. Fertility after Laparoscopic Management of Gynecologic Emergencies: the Experience of a Developing Country // Gynecol Surg. 2007. No. 4. P. 85–90.
13. Tkachenko L. V., Gritsenko I. A. Sistemnyi podkhod k vosstanovleniiu reproduktivnogo potentsiala u zhenshchin posle khirurgicheskogo snizheniia ovarialnogo rezerva // Lechenie i profilaktika. 2013. No. 2. P. 18–23. (In Russian).
14. Murawski M., Gołębiewski A., Sroka M., Czauderna R. Laparoscopic Management of Giant Ovarian Cysts in Adolescents // J Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques. 2012. No. 7. P. 111–113.
15. Strizhakov A. N., Pirogova M. N., Shakhlamova M. N., Voloshchuk I. N., Smirnov A. A., Lebedev V. A. Sovremennyy vzgliad na patogeneza apopleksii iaichnika – rol angiogennykh faktorov rosta // Mat i ditiya – 2015 : tez. XVI Vseros. nauch. foruma. Moscow. 2015. P. 204–205. (In Russian).
16. Sukhikh T. G., Adamian L. V. Noveye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanii // Noveye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanii: materialy XXIII mezhduar. kongressa. Moscow. 2010. P. 5–14. (In Russian).
17. Sidelnikova V. M. Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevyynashivaniem : metod.

- Hemoperitoneum in Healthy Women // PLoS One 2014. No. 9. P. e 91171.
19. Hallatt J. G., Steele C. H. Jr, Snyder M. Ruptured Corpus Luteum with Hemoperitoneum: a Study of 173 Surgical Cases // Am J Obstet Gynecol. 1984. No. 149. P. 5–9.
 20. Ho W. K., Wang Y. F., Wu H. H., Tsai H. D., Chen T. H., Chen M. Ruptured Corpus Luteum with Hemoperitoneum: Case Characteristics and Demographic Changes over Time // Taiwan J Obstet Gynecol. 2009. No. 48. P. 108–112.
 21. Элибекова О. С. Отдаленные результаты лечения острых гинекологических заболеваний : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 24 с.
 22. Калинина О. Б. Послеоперационный спаечный процесс брюшной полости у гинекологических больных: критерии прогнозирования и способ фармакологической профилактики : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2006. 22 с.
 23. Краснопольская К. В. Экстракорпоральное оплодотворение в комплексном лечении женского бесплодия : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 34 с.
 24. Medvediev M. V., Malvasi A., Gustapane S. Hemorrhagic Corpus Luteum : Clinical Management Update // Turk J Obstet Gynecol. 2020. No. 17. P. 300–309.
 25. Тониян К. А., Арютин Д. Г., Семятов С. М., Сохова З. М., Союнов М. А., Коннон С. Р. Д. Острые заболевания придатков матки: проблемы и перспективы // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6, № 3. С. 39–40.
 26. Novak E. R., Woodruff J. D. Gynecologic and Obstetric Pathology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1974. Vol. 17. P. 334–340.
 27. Hellmut G. Augustin P. D. Vascular Morphogenesis in the Ovary // Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2000. Vol. 14, No. 6. P. 867–882. DOI 10.1053/beog.2000.0132.
 28. Fraser H. M., Hastings J. M., Allan D., Morris K. D., Rudge J. S., Wiegand S. J. Inhibition of Delta-Like Ligand 4 Induces Luteal Hypervascularization Followed by Functional and Structural Luteolysis in the Primate Ovary // Endocrinology. 2012. Vol. 153, No. 4. P. 1972–1983.
 29. Steinhilb S. R., Moliterno D. J. The Role of the Platelet in the Pathogenesis of Atherothrombosis // Am J Cardiovasc Drugs. 2005. Vol. 5, No. 6. P. 399–408.
 30. Corr B. R., Winter A., Sammel M. Effectiveness and Safety of Expanded Perioperative Thromboprophylaxis in Complex Gynecologic Surgery // Gynecologic Oncology. 2015. Vol. 138, No. 3. DOI 10.1016/j.ygyno.2015.07.017.
 31. Назаренко О. Я. Особенности гемотканевого барьера желтого тела при апоплексии яичника по данным экспрессии CD34 эндотелиоцитами и коллагена IV типа базальными мембранами капилляров // Вестн. проблем биологии медицины. 2012. Вып. 3. Т. 1. С. 94.
 32. Trau H. A., Davis J. S., Duffy D. M. Angiogenesis in Primate Ovarian Follicle is Stimulated by Luteinizing Hormone via Prostaglandin E2 // Biology of Reproduction. 2015. Vol. 92, No. 1.
 33. Russell D. L., Brown H. M., Dunning K. R. ADAMTS Proteases in Fertility // Matrix Biol. 2015. Vol. 44, No. 46. P. 54–63.
 34. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г. Гинекология. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 432 с.
 35. Серов В. Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 327 с.
 36. Содномова Н. В. Апоплексия яичника, обоснование реабилитационной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2008. 19 с.
 37. Чертовских М. М., Чертовских М. Н., Кулинич С. И. Со-временные аспекты лечебной тактики у пациенток по-
posobiia i klinich. protokoly. Moscow: MEDpress-inform, 2010. 224 p. (In Russian).
 18. Kim J. H., Lee S. M., Lee J. H. et al. Successful Conservative Management of Ruptured Ovarian Cysts with Hemoperitoneum in Healthy Women // PLoS One 2014. No. 9. P. e 91171.
 19. Hallatt J. G., Steele C. H. Jr, Snyder M. Ruptured Corpus Luteum with Hemoperitoneum: a Study of 173 Surgical Cases // Am J Obstet Gynecol. 1984. No. 149. P. 5–9.
 20. Ho W. K., Wang Y. F., Wu H. H., Tsai H. D., Chen T. H., Chen M. Ruptured Corpus Luteum with Hemoperitoneum: Case Characteristics and Demographic Changes over Time // Taiwan J Obstet Gynecol. 2009. No. 48. P. 108–112.
 21. Elibekova O. S. Otdalennye rezultaty lecheniia ostrykh ginekologicheskikh zabolevani: Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2006. 24 p. (In Russian).
 22. Kalinina O. B. Posleoperatsionnyi spaechnyi protsess briushnoi polosti u ginekologicheskikh bolnykh: kriterii prognozirovaniia i sposob farmakologicheskoi profilaktiki: Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Barnaul, 2006. 22 p. (In Russian).
 23. Krasnopol'skaia K. V. Ekstrakorporalnoe oplodotvorenii v kompleksnom lechenii zhenskogo besplodiia: Extended abstract of Doctoral Dissertation (Medicine). Moscow, 2005. 34 p. (In Russian).
 24. Medvediev M. V., Malvasi A., Gustapane S. Hemorrhagic Corpus Luteum : Clinical Management Update // Turk J Obstet Gynecol. 2020. No. 17. P. 300–309.
 25. Toniian K. A., Ariutin D. G., Semiatov S. M., Sokhova Z. M., Soiunov M. A., Konnon S. R. D. Ostrye zabolevaniia pridatkov matki: problemy i perspektivy // Akusherstvo i ginekologii: novosti, mneniia, obuchenie. 2018. Vol. 6, No. 3. P. 39–40. (In Russian).
 26. Novak E. R., Woodruff J. D. Gynecologic and Obstetric Pathology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1974. Vol. 17. P. 334–340.
 27. Hellmut G. Augustin P. D. Vascular Morphogenesis in the Ovary // Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2000. Vol. 14, No. 6. P. 867–882. DOI 10.1053/beog.2000.0132.
 28. Fraser H. M., Hastings J. M., Allan D., Morris K. D., Rudge J. S., Wiegand S. J. Inhibition of Delta-Like Ligand 4 Induces Luteal Hypervascularization Followed by Functional and Structural Luteolysis in the Primate Ovary // Endocrinology. 2012. Vol. 153, No. 4. P. 1972–1983.
 29. Steinhilb S. R., Moliterno D. J. The Role of the Platelet in the Pathogenesis of Atherothrombosis // Am J Cardiovasc Drugs. 2005. Vol. 5, No. 6. P. 399–408.
 30. Corr B. R., Winter A., Sammel M. Effectiveness and Safety of Expanded Perioperative Thromboprophylaxis in Complex Gynecologic Surgery // Gynecologic Oncology. 2015. Vol. 138, No. 3. DOI 10.1016/j.ygyno.2015.07.017.
 31. Nazarenko O. Ya. Osobennosti gemotkanevogo barera zheltogo tela pri apopleksii iaichnika po dannym ekspressii CD34 endoteliotsitami i kollagena IV tipa bazalnymi membranami kapilliarov // Vestn. problem biologii meditsiny. 2012. Iss. 3. Vol. 1. P. 94. (In Russian).
 32. Trau H. A., Davis J. S., Duffy D. M. Angiogenesis in Primate Ovarian Follicle is Stimulated by Luteinizing Hormone via Prostaglandin E2 // Biology of Reproduction. 2015. Vol. 92, No. 1.
 33. Russell D. L., Brown H. M., Dunning K. R. ADAMTS Proteases in Fertility // Matrix Biol. 2015. Vol. 44, No. 46. P. 54–63.
 34. Saveleva G. M., Breusenko V. G. Ginekologii. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 432 p. (In Russian).
 35. Serov V. N. Neotlozhnaia pomoshch v akusherstve i ginekologii. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 327 p. (In Russian).

- сле апоплексии яичника // Сиб. мед. журн. 2011. № 7. С. 117–120.
38. Панкова О. Ю., Евсеев А. А., Бреусенко В. Г. и др. Диагностика и лечение апоплексии яичника // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. 1998. № 2. С. 110–114.
39. Айламазян Э. К., Беляева Т. В., Виноградова Е. Г. Новые принципы оценки экологической безопасности на основе комплекса показателей репродуктивной функции женщины // Критерии экологической безопасности : материалы науч.-практич. конф. СПб., 1994. С. 106–107.
40. Попов А. Д., Углева Т. Н. Перинатальные аспекты нейроэндокринной патологии человека : моногр. Ханты-Мансийск : Полиграфист, 2008. 260 с.
36. Sodnomova N. V. Apopleksiia iaichnika, obosnovanie reabilitatsionnoi terapii: Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Tomsk, 2008. 19 p. (In Russian).
37. Chertovskikh M. M., Chertovskikh M. N., Kulinich S. I. Sovremennye aspekty lechebnoi taktiki u patsientok posle apopleksii iaichnika // Sib. med. zhurn. 2011. No. 7. P. 117–120. (In Russian).
38. Pankova O. Yu., Evseev A. A., Breusenko V. G. et al. Diagnostika i lechenie apopleksii iaichnika // Vestn. Ros. assotsiatsii akusherov-ginekologov. 1998. No. 2. P. 110–114. (In Russian).
39. Ailamazian E. K., Beliaeva T. V., Vinogradova E. G. Novye printsipy otsenki ekologicheskoi bezopasnosti na osnove kompleksa pokazatelei reproduktivnoi funktsii zhenshchiny // Kriterii ekologicheskoi bezopasnosti : materialy nauch.-praktich. konf. SPb., 1994. P. 106–107. (In Russian).
40. Popov A. D., Ugleva T. N. Perinatalnye aspekty neiroendokrinnoi patologii cheloveka : monogr. Khanty-Mansiysk : Poligrafist, 2008. 260 p. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дели Александра Дмитриевна – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач – акушер-гинеколог, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: Deli_Alexandra@mail.ru

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, 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

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

E-mail: lvkhome@yandex.ru

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

E-mail: victoriasheludko@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandra D. Deli – Postgraduate, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; Obstetrician-Gynaecologist, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: Deli_Alexandra@mail.ru

Anzhelika E. Kasparova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, 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

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

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Viktoriia S. Sheludko – Postgraduate, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; Obstetrician-Gynaecologist, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: victoriasheludko@mail.ru

ПОКАЗАТЕЛИ ГАЗОВОГО СОСТАВА КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ КАК МАРКЕРЫ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА

М. В. Пересторонина^{1, 2}, О. В. Корпачева¹, С. В. Пальянов^{1, 3}

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия

² Родильный дом № 4, Омск, Россия

³ Городской клинический перинатальный центр, Омск, Россия

Цель – оценить значимость показателей газового состава капиллярной крови недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела в сочетании с жесткостью параметров искусственной вентиляции легких как маркеров сохраняющейся гемодинамической значимости открытого артериального протока. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование клинико-анамнестических данных, показателей газового состава капиллярной крови, параметров искусственной вентиляции легких новорожденных с экстремально низкой массой тела с гемодинамически незначимым и гемодинамически значимым открытым артериальным протоком. **Результаты.** В группе новорожденных с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком с 7-го по 10-й день жизни выявлены более жесткие параметры искусственной вентиляции легких, к 9-му дню – более высокие значения общего содержания углекислоты, бикарбоната, стандартного бикарбоната. Признаки дыхательного ацидоза, требующие ужесточения параметров искусственной вентиляции легких и сохраняющиеся на второй неделе жизни новорожденных с экстремально низкой массой тела (т. е. в сроке, когда неосложненный респираторный дистресс-синдром новорожденных должен быть уже купирован), могут быть маркерами сохраняющейся гемодинамической значимости открытого артериального протока. Использование показателей газового состава капиллярной крови в сочетании с жесткостью параметров искусственной вентиляции легких у новорожденных с экстремально низкой массой тела для оценки дыхательных расстройств при функционирующем артериальном протоке патогенетически обосновано.

Ключевые слова: недоношенность, открытый артериальный проток, лабораторные маркеры.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Пересторонина Мария Вячеславовна, e-mail: mary323@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Недоношенные новорожденные – основная группа пациентов, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Типичным осложняющим фактором у этой категории больных является открытый артериальный проток (ОАП), и оценка гемодинамической значимости функционирующего артериального протока чрезвычайно важна для определения тактики ведения таких пациентов. Однако эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) невозможно использовать для ежедневного мониторинга, а трактовка эхокардиографических показателей не всегда однозначна. В то же время очевидна патогенетическая связь между гемодинамическими факторами, обусловленными функционирующим ОАП у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), и газообменной функцией легких.

Функционирующие фетальные коммуникации – одна из серьезных проблем недоношенных новорожденных, и существует корреляционная связь между сроком гестации и наличием функционирующего ОАП у ребенка в возрасте более 3 дней жизни [1]. Установление его гемодинамической значимости – серьезная задача, определяющая тактику ведения пациентов [2]. Особой группой пациентов являются новорожденные с ЭНМТ, для которых вклад гемоди-

намически значимого открытого артериального протока (ГЗОАП) в системную и легочную гемодинамику особенно чувствителен [3–4]. В настоящее время вопрос о тактике ведения таких новорожденных остается предметом дискуссии. Наиболее приемлемым считается медикаментозное закрытие артериального протока [5–6], поскольку хирургический метод закрытия ГЗОАП сопряжен с рядом осложнений и не улучшает долгосрочный прогноз и исход [7]. Однако вопрос о тактике ведения пациентов второго этапа выхаживания (т. е. в ситуации, когда на второй неделе жизни не происходит должного купирования дыхательных нарушений, а сроки успешного медикаментозного лечения уже прошли) сохраняет свою актуальность.

Неоднозначность данных эхокардиографического исследования [8] и невозможность их ежедневного контроля ставит вопрос о патогенетической обоснованности использования иных показателей, способных отражать гемодинамическую значимость ОАП. Приоритетными должны быть доступные лабораторные показатели, в первую очередь показатели газового и кислотно-основного состояния капиллярной крови, исследование которых относится к рутинным у каждого новорожденного, находящегося на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Ранее была пред-

принята попытка найти прогностически значимые кислородные показатели капиллярной крови для оценки гемодинамической значимости ОАП, а также предложена прогностическая модель, включающая показатель содержания кислорода в капиллярной крови и показатель пикового давления на вдохе при проведении ИВЛ [9–10]. Однако с патогенетических позиций показатели углекислого газа и кислотно-основного состояния крови более чувствительны в качестве инструмента для оценки дыхательных и метаболических нарушений, определяющих тяжесть состояния пациентов, они позволяют выявить патогенетические связи и влияние функционирующих фетальных коммуникаций на течение неонатального периода в целом, что существенно определяет прогноз и исход [5].

Цель – оценка показателей газового состава капиллярной крови недоношенных новорожденных в сочетании с жесткостью параметров искусственной вентиляции легких в качестве маркеров сохраняющейся гемодинамической значимости открытого артериального протока.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городской клинический перинатальный центр». Изучались клиничко-анамнестические данные историй болезни новорожденных с ЭНМТ, поступивших на второй этап выхаживания в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. В первую группу были включены новорожденные, у которых по данным ЭХО-КГ и кли-

нически ОАП расценили как гемодинамически незначимый; во вторую – как гемодинамически значимый. Основной интерес представляли показатели газового состава и кислотно-основного состояния капиллярной крови, параметры ИВЛ. Межгрупповое сравнение проводилось на 7-й, 8-й, 9-й, 10-й и 11-й дни жизни – возраст, когда при типичном течении неосложненного респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН) должно происходить купирование респираторных нарушений. Исследование одобрено этическим комитетом Омского государственного медицинского университета Минздрава РФ. Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения STATISTICA 6. Учитывая малый размер выборки и отсутствие нормального распределения полученных данных, применялись непараметрические методы статистической обработки. В качестве описательных статистик использовались медиана, интерквартильный размах; сравнение двух несвязанных групп проводилось при помощи U-критерия Манна – Уитни; для сравнения частот применялся критерий χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка данных анамнеза по наличию у матери воспалительных заболеваний мочеполового комплекса, их обострениям во время беременности, наличию хориоамнионита, угроз прерывания беременности, курению матери или отца, обстоятельствам родоразрешения (кесарево сечение, преждевременная отслойка плаценты) статистически значимых отличий между группами не выявила. Частота проведения профилактики РДСН (как пренатальной –

CAPILLARY BLOOD GAS COMPOSITION INDICATORS AS MARKERS OF THE HEMODYNAMIC SIGNIFICANCE OF THE PATENT DUCTUS ARTERIOSUS

M. V. Perestoronina^{1, 2}, O. V. Korpacheva¹, S. V. Palyanov^{1, 3}

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Maternity Clinic No. 4, Omsk, Russia

³ City Clinical Prenatal Centre, Omsk, Russia

The study aims to assess the significance of capillary blood gas indicators in premature infants with extremely low body weight in combination with the rigidity of artificial ventilation parameters as markers of the persisting hemodynamic significance of the patent ductus arteriosus. **Material and Methods.** A retrospective cohort study of clinical and anamnestic data, indicators of the capillary blood gas composition, parameters of artificial ventilation of the lungs of newborns with extremely low body weight with hemodynamically insignificant and hemodynamically significant patent ductus arteriosus is carried out. **Results.** In the group of newborns with hemodynamically significant patent ductus arteriosus from the 7th to the 10th day of life, more stringent parameters of artificial ventilation were revealed. By the 9th day, higher values of the total content of carbon dioxide, bicarbonate, and standard bicarbonate were noted. Signs of respiratory acidosis requiring a tightening of the parameters of mechanical ventilation and persisting in the second week of life in infants with extremely low body weight, that is, in the period when uncomplicated respiratory distress syndrome of newborns should already be stabilized, can be markers of the persisting hemodynamic significance of patent ductus arteriosus. The use of indicators of the gas composition of capillary blood in combination with the rigidity of the parameters of artificial ventilation in infants with extremely low body weight for the assessment of respiratory disorders with a functioning arterial duct is pathogenetically substantiated.

Keywords: prematurity, patent ductus arteriosus, laboratory markers.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Mariya V. Perestoronina, e-mail: mary323@mail.ru

кортикостероидами, так и постнатальной – эндотрахеальным введением сурфактанта) в изучаемых группах также статистически не отличалась.

Статистически значимые отличия найдены по наличию хронической плацентарной недостаточности. В первой группе новорожденных с гемодинамически незначимым ОАП она отмечалась статистически значимо чаще, чем во второй группе с гемодинамически значимым ОАП: 12 из 14, против 8 из 16 в группе соответственно ($p = 0,04$). В основе патогенеза хронической плацентарной недостаточности для плода лежит хроническая гипоксия, которая способствует разрастанию соединительной ткани, в том числе и в легких, что, в свою очередь, может умеренно повышать ле-

гочное сосудистое сопротивление и препятствовать избыточному сбросу крови в малый круг кровообращения. Выраженные статистически значимые отличия в изучаемых группах получены по числу койко-дней в отделении реанимации и интенсивной терапии: в первой группе – 14,5 (от 10 до 24 к/дн), во второй – 43,5 (от 27,5 до 56,5 к/дн), $p < 0,001$. Этот факт подчеркивает значимость изучаемой проблемы, включающей риск неблагоприятных исходов и экономическую составляющую.

С 7-го по 10-й день в изучаемых группах выявлено статистически значимое отличие по частоте аппаратных вдохов (ЧДапп), число которых выше во второй группе, чем в первой (рис. 1).

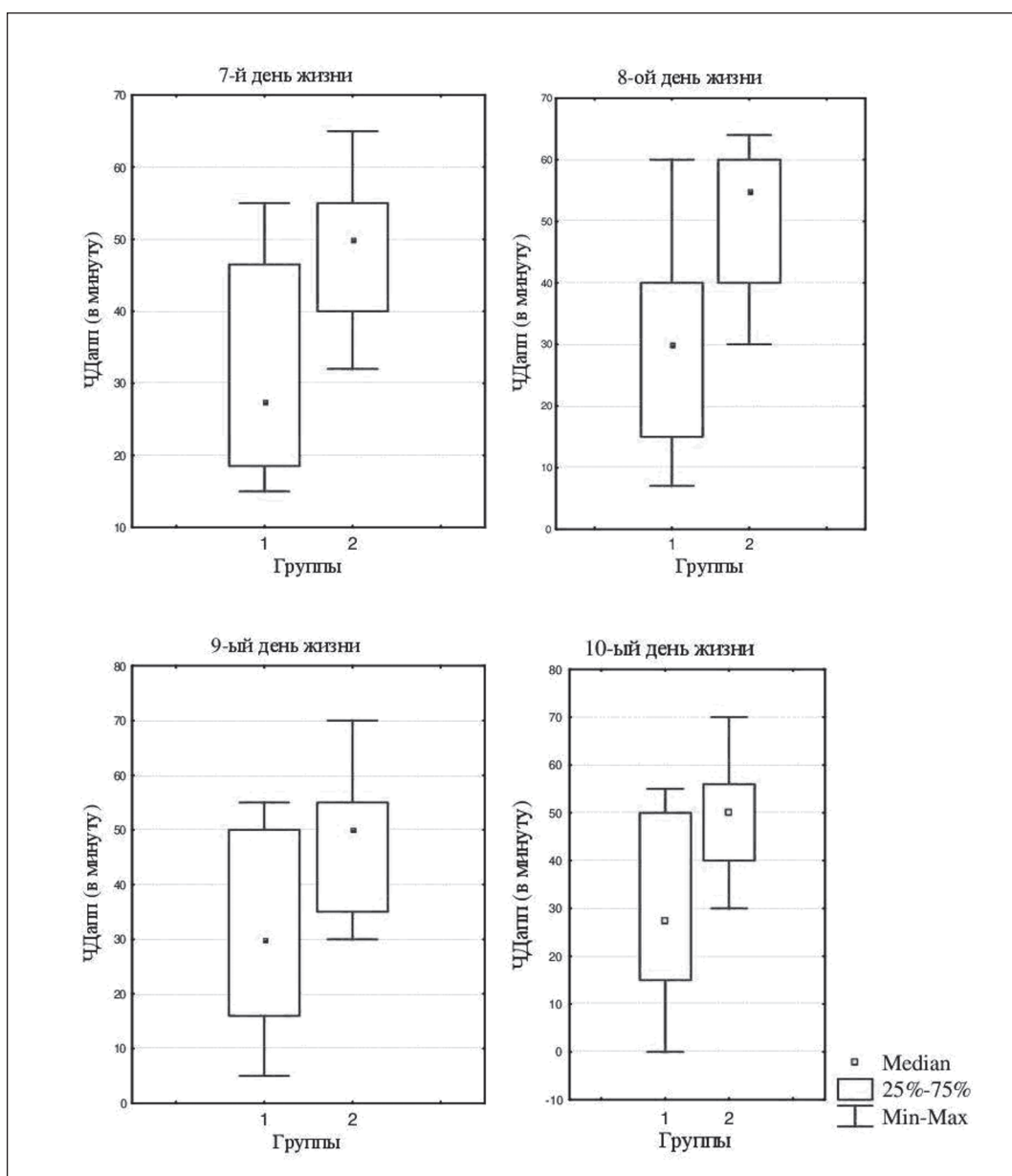


Рис. 1. Значения частоты аппаратных вдохов в изучаемых группах по дням жизни

При этом общая частота вдохов с учетом самостоятельных вдохов пациента в группах значимо отличалась только на 10-й день жизни. Стоит отметить, что абсолютно эффективными можно считать лишь аппаратные вдохи, поскольку дополнительные вдохи или не поддерживаются давлением, или поддерживаются более низким давлением. ЧДапп – настраиваемый па-

раметр, который выставляется на основании данных газового состава крови новорожденных, но, невзирая на большую частоту вентиляции, к 9-му дню жизни выявляются статистически достоверно более высокие значения общего содержания углекислоты, бикарбоната, стандартного бикарбоната во второй группе (рис. 2–4).

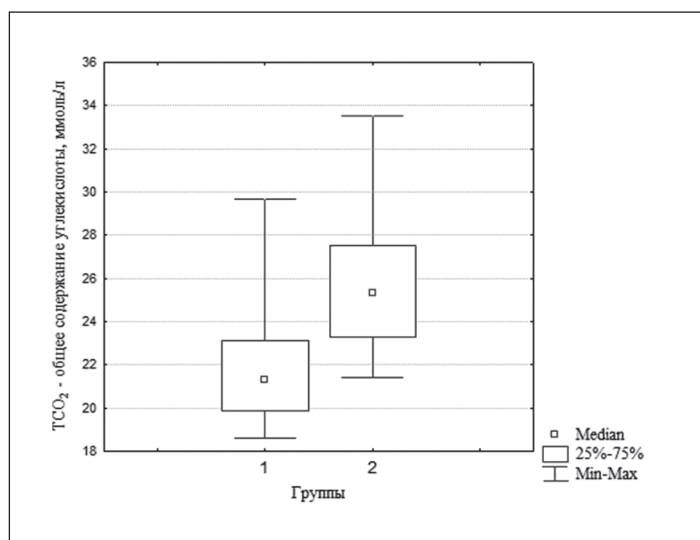


Рис. 2. TCO_2 – общее содержание углекислоты (ммоль/л) в крови в изучаемых группах на 9-ый день жизни, $p = 0,01$

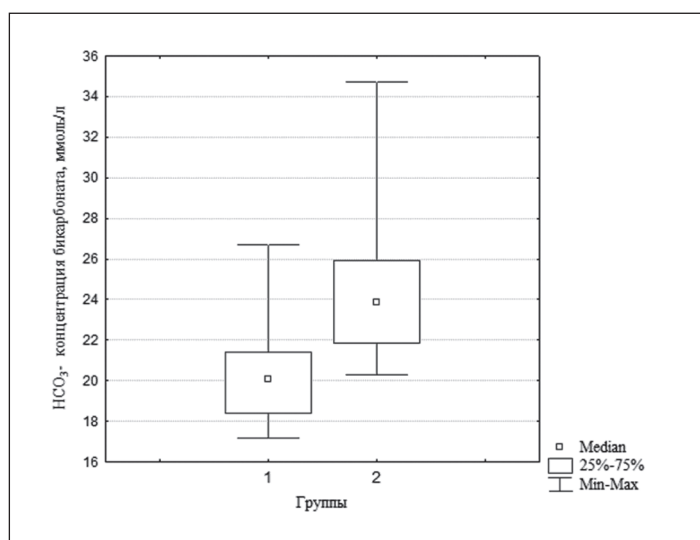


Рис. 3. HCO_3^- – концентрация бикарбоната (ммоль/л) в крови в изучаемых группах на 9-ый день жизни, $p = 0,007$

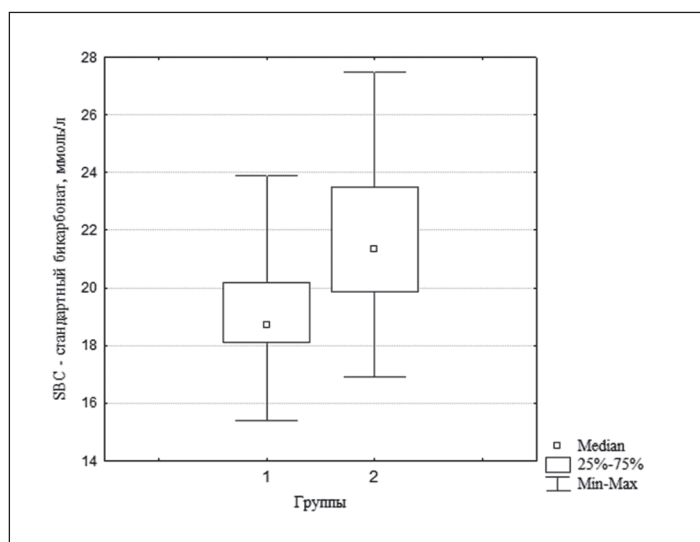


Рис. 4. SBC – стандартный бикарбонат (ммоль/л) в крови в изучаемых группах на 9-ый день жизни, $p = 0,009$

Позднее, на 10-й и 11-й дни жизни, отличия указанных параметров носят статистически незначимый характер. В порядке комментария можно предположить, что дыхательный ацидоз в данном случае был скорректирован с участием дыхательной системы, поскольку на 10-й день жизни общая частота дыхательных движений была также более высокой в группе с ГЗОАП – 64 в минуту (от 57 до 68) против 53,5 (от 47 до 57) в группе с гемодинамически незначимым ОАП ($p = 0,003$). На 10-й день во второй группе отмечены более высокие значения пикового давления на вдохе – 17 мм рт. ст. (от 15 до 22) против 15,5 (от 13,5 до 18) – в первой ($p = 0,01$). На 9-й и 11-й день получены статистические достоверные различия по показателю давления в конце выдоха. На 11-й день значения показателя в первой группе составили 4 мм рт. ст. (от 4 до 5), во второй – 5 (от 5 до 6), $p = 0,04$. Таким образом, можно сделать заключение, что нарушения газообмена в легких были более выражены в группе новорожденных с ГЗОАП, а показатели газового и кислотно-основного состава крови были скорректированы при помощи ужесточения параметров искусственной вентиляции легких. На 11-й день, т. е. к середине второй недели жизни, значимые отличия в изучаемых группах как по параметрам ИВЛ, так и по показателям газового состава капиллярной крови отсутствовали, однако отмечено нарастание

частоты сердечных сокращений во второй группе – 160 в минуту (от 152 до 160), в отличие от первой – 148 (от 145 до 156,5), $p = 0,04$, что может указывать на включение долгосрочных механизмов компенсации дыхательной недостаточности в группе недоношенных с ГЗОАП. По данным литературы, именно к этому времени отмечается существенное уменьшение выраженности морфологических изменений, обусловленных РДСН [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, признаки дыхательного ацидоза, требующие ужесточения параметров ИВЛ, сохраняющиеся на второй неделе жизни новорожденных с экстремально низкой массой тела (т. е. в сроке, когда неосложненный респираторный дистресс-синдром новорожденного должен быть уже купирован), могут быть маркерами сохраняющейся гемодинамической значимости открытого артериального протока. Использование показателей газового состава капиллярной крови в сочетании с жесткостью параметров ИВЛ у новорожденных с экстремально низкой массой тела для оценки дыхательных расстройств при функционировании артериальном протоке патогенетически обосновано.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буров А. А., Дегтярев Д. Н., Ионов О. В., Крючко Д. С., Митупов З. П., Мовсесян Р. Р., Мостовой А. В., Нагорная Ю. В., Пруткин М. Е., Разумовский А. Ю., Сапун О. И. Открытый артериальный проток у недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 120–128.
2. Ruoss J. L., Bazacliu C., Giesinger R. E., McNamara P. J. Patent Ductus Arteriosus and Cerebral, Cardiac, and Gut Hemodynamics in Premature Neonates // *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020. Vol. 25, No. 5. P. 101–120.
3. Овсянников Д. Ю., Кравчук Д. А., Николаева Д. Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6, № 3. С. 74–98.
4. Conrad C., Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population // *Adv Neonatal Care.* 2019. Vol. 19, No. 3. P. 179–187.
5. Isayama T., Kusuda S., Reichman B. et al. Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Treatment Rates and Outcomes in Infants Born Extremely Preterm // *J Pediatr.* 2020. Vol. 220. P. 34–39.
6. Su B. H., Lin H. Y., Chiu H. Y. et al. Therapeutic Strategy of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants // *Pediatr Neonatol.* 2020. Vol. 61, No. 2. P. 133–141.
7. Yan H., Ma F., Li Y. et al. The optimal timing of surgical ligation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm or Very-Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Meta-Analysis Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99, No. 9. DOI 10.1097/MD.00000000000019356.
8. Герасимов Н. А. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных: современное представление о давней проблеме // Астрахан. мед. журн. 2019. Т. 14, № 4. С. 6–17.

REFERENCES

1. Burov A. A., Degtiarev D. N., Ionov O. V., Kriuchko D. S., Mitupov Z. P., Movsesian R. R., Mostovoi A. V., Nagornaia Yu. V., Prutkin M. E., Razumovskii A. Yu., Sapun O. I. Otkrytyi arterialnyi protok u nedonoshennykh detei // *Neonatologiya: novosti, mneniia, obuchenie.* 2016. No. 4. P. 120–128. (In Russian).
2. Ruoss J. L., Bazacliu C., Giesinger R. E., McNamara P. J. Patent Ductus Arteriosus and Cerebral, Cardiac, and Gut Hemodynamics in Premature Neonates // *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020. Vol. 25, No. 5. P. 101–120.
3. Ovsiannikov D. Yu., Kravchuk D. A., Nikolaeva D. Yu. Klinicheskaiia patofiziologiya organov dykhaniiia nedonoshennykh detei // *Neonatologiya: novosti, mneniia, obuchenie.* 2018. Vol. 6, No. 3. P. 74–98. (In Russian).
4. Conrad C., Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population // *Adv Neonatal Care.* 2019. Vol. 19, No. 3. P. 179–187.
5. Isayama T., Kusuda S., Reichman B. et al. Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Treatment Rates and Outcomes in Infants Born Extremely Preterm // *J Pediatr.* 2020. Vol. 220. P. 34–39.
6. Su B. H., Lin H. Y., Chiu H. Y. et al. Therapeutic Strategy of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants // *Pediatr Neonatol.* 2020. Vol. 61, No. 2. P. 133–141.
7. Yan H., Ma F., Li Y. et al. The optimal timing of surgical ligation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm or Very-Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Meta-Analysis Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99, No. 9. DOI 10.1097/MD.00000000000019356.
8. Gerasimov N. A. Otkrytyi arterialnyi protok u nedonoshennykh novorozhdennykh: sovremennoe predstavlenie o davnei probleme // *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal.* 2019. Vol. 14, No. 4. P. 6–17. (In Russian).

9. Пересторонина М. В., Корпачева О. В., Пальянов С. В., Долгих В. Т. Показатели кислородного статуса в оценке прогноза гемодинамически значимого открытого артериального протока у новорожденных детей // Общая реаниматология. 2015. Т. 11, № 2. С. 35–41.
10. Пересторонина М. В., Корпачева О. В., Долгих В. Т., Гольтиапин В. В. Значение показателей газового состава капиллярной крови для оценки гемодинамической значимости открытого артериального протока у новорожденных с экстремально низкой массой тела // Современ. проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 454–465.
9. Perestoronina M. V., Korpacheva O. V., Palianov S. V., Dolgikh V. T. Pokazateli kislorodnogo statusa v otsenke prognoza gemodinamicheski znachimogo otkrytogo arterialnogo protoka u novorozhdennykh detei // Obshchaia reanimatologiya. 2015. Vol. 11, No. 2. P. 35–41. (In Russian).
10. Perestoronina M. V., Korpacheva O. V., Dolgikh V. T., Goltiapin V. V. Znachenie pokazatelei gazovogo sostava kapilliarnoi krovi dlia otsenki gemodinamicheskoi znachimosti otkrytogo arterialnogo protoka u novorozhdennykh s ekstremalno nizkoi massoi tela // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2015. No. 4. P. 454–465. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пересторонина Мария Вячеславовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ; неонатолог, Родильный дом № 4, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0002-1247-7864.

SPIN: 9486-4556.

AuthorID: 638421.

E-mail: mary323@mail.ru

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

ORCID: 0000-0001-6110-3933.

SPIN: 8869-6112.

AuthorID: 352365.

E-mail: olgkor@mail.ru

Пальянов Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ; врач-реаниматолог, Городской клинический перинатальный центр, Омск, Россия.

ORCID: 0000-0001-7755-4157.

SPIN: 5499-9270.

AuthorID: 127527.

E-mail: svpoms@bk.ru

ABOUT THE AUTHORS

Mariya V. Perestoronina – Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor of the Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; Neonatologist, Maternity Clinic No. 4, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0002-1247-7864.

SPIN: 9486-4556.

AuthorID: 638421.

E-mail: mary323@mail.ru

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

ORCID: 0000-0001-6110-3933.

SPIN: 8869-6112.

AuthorID: 352365.

E-mail: olgkor@mail.ru

Sergey V. Palyanov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; Emergency Physician, City Clinical Prenatal Centre, Omsk, Russia.

ORCID: 0000-0001-7755-4157.

SPIN: 5499-9270.

AuthorID: 127527.

E-mail: svpoms@bk.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У БОЛЬНОГО COVID-19: ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Н. В. Климова^{1,2}, И. В. Бажухина^{1,2}, А. А. Гаус^{1,2}

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

Цель – представить для обсуждения клинический случай острого панкреатита, развившегося на фоне подтвержденной коронавирусной инфекции, а также предполагаемые механизмы патогенеза и результаты лучевой диагностики. **Материал и методы.** Пациент Т., 47 лет, поступил в инфекционное отделение многопрофильной клинической больницы с подозрением на коронавирусную инфекцию. Впоследствии у него отмечены клинические симптомы, указывающие на острый панкреатит. В условиях стационара пациенту были проведены лабораторные и визуализационные методы диагностики. **Результаты.** В результате диагностических мероприятий была подтверждена картина острого панкреатита. Учитывая отсутствие других объективных причин для развития воспаления поджелудочной железы, сделан вывод о вирусной этиологии панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, COVID-19, SARS-CoV-2, АПФ-2, мультиспиральная компьютерная томография.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Автор для переписки: Бажухина Ирина Владимировна, e-mail: biv.x.ray@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. новый вид коронавируса, получивший впоследствии название SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), был определен как причина возникновения вспышки атипичной пневмонии в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика). После этого вирус быстро распространился по всему Китаю, а затем и по всему миру. 30 января 2020 г. в связи с ростом заболе-

пичной пневмонии в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика). После этого вирус быстро распространился по всему Китаю, а затем и по всему миру. 30 января 2020 г. в связи с ростом заболе-

CLINICAL CASE OF ACUTE PANCREATITIS IN A PATIENT WITH COVID-19: PROPOSED MECHANISMS OF PATHOGENESIS AND RESULTS OF RADIATION DIAGNOSTICS

N. V. Klimova^{1,2}, I. V. Bazhukhina^{1,2}, A. A. Gaus^{1,2}

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

The study aims to present a clinical case of acute pancreatitis that developed secondary to a confirmed coronavirus disease and to discuss the alleged mechanisms of pathogenesis and the results of radiation diagnostics.

Materials and methods. The case of patient T., 47 years old, admitted to the infectious diseases department of the Surgut Regional Clinical Hospital with suspected coronavirus disease is presented. He subsequently developed clinical symptoms suggestive of acute pancreatitis. In a hospital setting, the patient underwent laboratory and imaging diagnostic methods. **Results.** As a result of diagnostic measures, acute pancreatitis was confirmed. Given the absence of other objective reasons for the development of inflammation of the pancreas, a conclusion was made about the viral etiology of pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, COVID-19, SARS-CoV-2, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), multispiral computed tomography.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.13 Radiology and Radiation Therapy.

Corresponding Author: Irina V. Bazhukhina, e-mail: biv.x.ray@gmail.com

ваемости коронавирусной инфекцией ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию международного значения в области здравоохранения, а 11 марта 2020 г. эпидемия была признана пандемией [1–2]. Общее число заразившихся во всем мире на конец апреля 2021 г. составило более 143 млн человек, умерших – более 3 млн.

SARS-CoV-2 относится к роду бета-коронавирусов и содержит одноцепочечную (+)РНК. Распространение вируса происходит от человека к человеку при попадании распыленных в воздухе капель с вирусом в дыхательные пути, а также при занесении вируса на слизистые оболочки носа, рта и глаз с поверхностей. Имеется информация о контактном и фекально-оральном путях передачи [1, 3].

Первоначально считалось, что коронавирусное заболевание COVID-19 может протекать в легкой форме по типу острой респираторной вирусной инфекции с проявлениями в виде кашля, одышки и стеснения в груди или в тяжелой форме с развитием пневмонии и дыхательной недостаточности. Также был описан вариант бессимптомного течения [1]. Со временем начали появляться сообщения об атипичных проявлениях болезни, таких как сердечно-сосудистые, почечные, желудочно-кишечные и неврологические [4–6]. Опубликованы результаты наблюдений, описывающих манифестацию заболевания исключительно желудочно-кишечными симптомами, которые проявлялись и как основная картина болезни, и как симптомы, предшествующие развитию респираторных синдромов [2, 5].

Ведущей теорией, объясняющей особенности клинической картины заболевания, является высокая чувствительность S-гликопротеинов коронавирусов (в частности, SARS-CoV-2) к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [3, 5]. К основным клеткам-мишеням для SARS-CoV-2 относятся клетки альвеолярного эпителия, где определяется высокая концентрация рецепторов АПФ-2. Кроме того, данные рецепторы содержатся в эндотелиоцитах сосудов, сердца, почек и желудочно-кишечного тракта [5, 7].

Имеются также публикации о влиянии коронавирусной инфекции COVID-19 на поджелудочную железу [2, 8]. К факторам риска ее поражения можно отнести:

- механизм заражения в связи с проникновением вируса в клетку хозяина через рецепторы АПФ-2, которые в большом количестве находятся в паренхиме поджелудочной железы;
- микроциркуляторное повреждение в связи с синдромом гиперкоагуляции при системном воспалении, который приводит к микротромбозам и, как следствие, к ишемическому повреждению ткани поджелудочной железы;
- прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2, который способен разрушать бета-клетки островков Лангерганса [2, 4].

Патогенетический путь с поражением микроциркуляторного русла, который заключается в микроангиопатии с проявлениями деструктивно-продуктивного тромбоваскулита и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) с распространенным геморрагическим синдромом, наиболее вероятен при развитии острого панкреатита [9].

Цель – представить для обсуждения клинический случай острого панкреатита на фоне подтвержденной коронавирусной инфекции, а также предполагаемые механизмы патогенеза и результаты лучевой диагностики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В Сургутскую окружную клиническую больницу (СОКБ) поступил пациент Т., 47 лет, с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных значений, выраженную слабость, головную боль, диарею и затрудненное дыхание. Ухудшение самочувствия отмечал в течение 4 дней до госпитализации. В амбулаторных условиях при повышении температуры тела выше 38 °С принимал парацетамол без существенного положительного эффекта. На 3-й день болезни стал отмечать чувство нехватки воздуха и одышку при минимальной физической нагрузке. Пациент вызвал бригаду скорой медицинской помощи и был доставлен в приемное отделение инфекционного профиля СОКБ с подозрением на коронавирусную инфекцию. Получено письменное согласие пациента на проведение обследования и лечение.

Эпидемиологический анамнез включал контакт с лицом, у которого впоследствии был лабораторно подтвержден диагноз COVID-19. Сопутствующие заболевания пациент отрицал.

Объективно при поступлении общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, адекватен, контактен. Температура тела 38,8 °С, частота дыхательных движений – 27 в минуту, SpO₂ – 95 %, частота сердечных сокращений – 99 в минуту, артериальное давление – 120 и 80 мм рт. ст., индекс массы тела – 24 кг/м². Язык суховат, обложен белым налетом. Зев гиперемирован. Живот мягкий, безболезненный. Жидкий стул до 3–4 раз в сутки.

Лабораторные исследования включали в себя анализ крови, где отмечены изменения: лейкоциты – 2,9 × 10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы – 9,8 %, лимфоциты – 46,0 %, тромбоциты – 105 × 10⁹/л, СОЭ – 34 мм/ч, общий белок – 61 г/л; глюкоза крови – 5,8 ммоль/л, фибриноген – 5,78 г/л, МНО – 1,22, протромбиновый индекс – 69 %.

В приемном отделении была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, в результате которой выявлено наличие двустороннего полисегментарного поражения легочной ткани по типу «матовое стекло» общим объемом до 38 % (рис. 1).

При исследовании мазка из зева и носоглотки с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот обнаружена РНК SARS-CoV-2. Пациенту выставлен диагноз: коронавирусная инфекция, двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония средней степени тяжести; энтерит средней степени тяжести.

В инфекционном отделении стационара было проведено лечение согласно действующему на данное время клиническому протоколу терапии коронавирусной инфекции: эноксапарин 0,4 мг п/к 1 раз в день, фавипиравир по 1 800 мг 2 раза в сутки внутрь в 1-е сутки, далее со 2-х суток – по 800 мг 2 раза в день, амоксициллин и клавулановая кислота 1 000 мг + 200 мг (1 200 мг) в/в струйно 3 раза в день, сорбенты [1, 4]. На третьи сутки пациент отметил уменьшение одышки и нормализацию стула.



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография при поступлении: отмечаются двусторонние периферические изменения легочной ткани по типу «матовое стекло», расположенные преимущественно субплеврально

В динамике состояние пациента значительно улучшилось. Повторная МСКТ органов грудной клетки демонстрировала трансформацию изменений легочной ткани по типу «матовое стекло» в участки консолида-

ции (рис. 2). Лабораторные показатели характеризовали снижения уровня воспаления, однако в анализе крови стало отмечаться повышение амилазы до 728 U/L, липазы – до 508 U/L, глюкозы – до 6,3 ммоль/л.

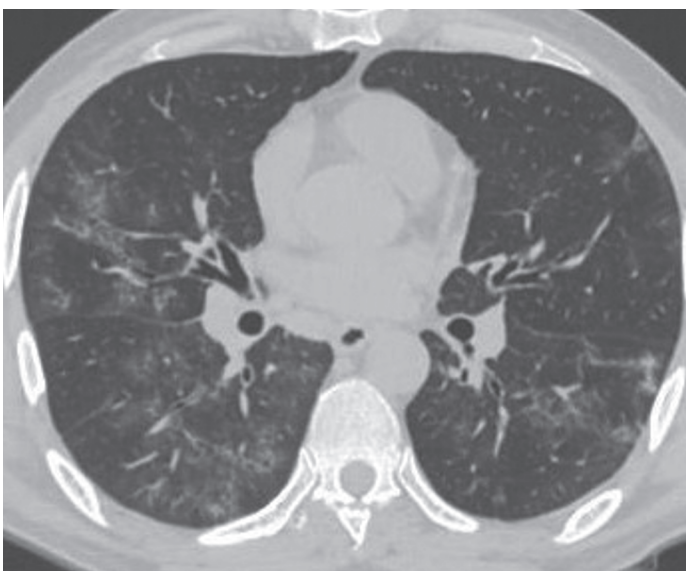


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография в момент развития панкреатита: визуализируются зоны консолидации в ранее выявленных участках изменения легочной ткани по типу «матовое стекло»

Спустя 2 дня пациент начал предъявлять жалобы на постоянные неинтенсивные боли в верхних отделах живота, тошноту, выраженную общую слабость, эпизоды фебрильной лихорадки и сухость во рту.

Объективно отмечалась болезненность в эпигастриальной области и в подреберье слева при пальпации передней брюшной стенки. Язык сухой, обложен белым налетом. Температура тела 37,0 °C. Со слов стул разжиженный 3 раза в день малыми порциями.

В биохимическом анализе крови снова отметилось увеличение уровня СРБ до 61,8 мг/л, лейкоцитов – до $10 \times 10^9/\text{л}$, альфа-амилазы крови – до 2643 U/L, панкреатической амилазы – до 1992,6 U/L, а также повыше-

ние уровня глюкозы крови до 6,9 ммоль/л. Пациенту было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, в результате которого было выявлено диффузное увеличение размеров и нечеткость контуров поджелудочной железы. На основании клинических данных и результатов обследования был выставлен диагноз: острый панкреатит.

Изначально строились предположения, что основной причиной развития острого панкреатита была гипертриглицеридемия, однако липидный профиль пациента был в пределах лабораторной нормы. В личном анамнезе пациента не отмечено наличия желчекаменной болезни и признаков хронического панкре-

атита, нет сообщений о перенесенных оперативных вмешательствах, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, травмах или отравлении.

Дальнейшее лечение пациента при отсутствии явных признаков коронавирусной инфекции (лихорадки, одышки и боли в горле), а также полученных отрицательных мазках из носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2 продолжено в хирургическом отделении этой же больницы. Назначено лечение в виде инфузионной терапии, спазмолитиков, блокаторов секреции

поджелудочной железы и ингибиторов протонной помпы.

Спустя 4 дня с начала появления симптомов острого панкреатита была проведена МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением в соответствии с национальными рекомендациями [10]. По результатам МСКТ отмечено увеличение размеров железы в области головки до 43 мм, неоднородность ее паренхимы. Парапанкреатическая клетчатка тяжиста, отечна (рис. 3).

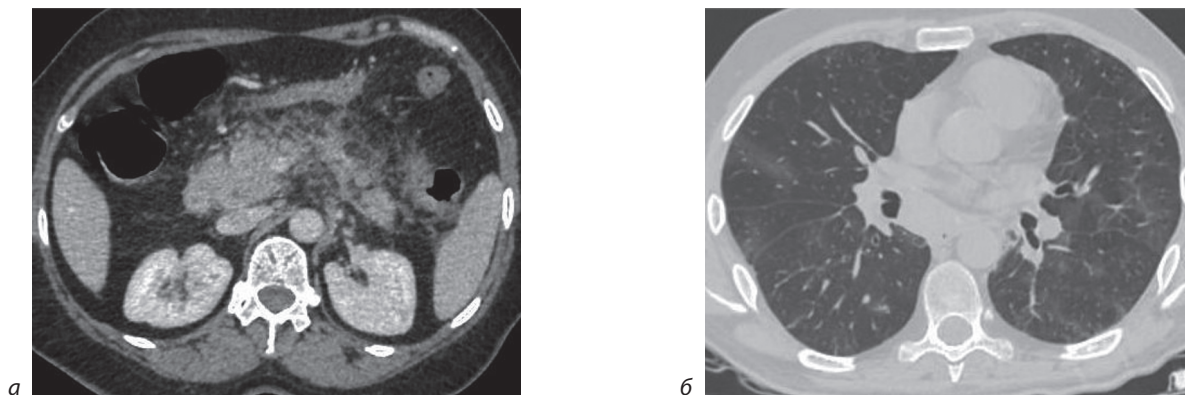


Рис. 3. Мультисрезовая компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением (венозная фаза контрастирования):
а – отмечается увеличение размеров головки поджелудочной железы, а также тяжистость и отечность парапанкреатической клетчатки;
б – в легких отмечается трансформация зон консолидации в резидуальное «матовое стекло»

Учитывая нетяжелое течение острого панкреатита, пациент получал консервативное лечение, в результате которого его состояние нормализовалось, и он был выписан для амбулаторного наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай описывает развитие острого панкреатита, развившегося на фоне подтвержденной коронавирусной инфекции. Учитывая отсутствие других объективных причин для воспаления поджелудочной железы, сделан вывод, что основным провоцирующим фактором развития острого панкреатита был вирус SARS-CoV-2.

В настоящее время считается, что острое воспаление поджелудочной железы способен вызвать вирус иммунодефицита человека, парамиксовирус, цитомегаловирус, вирус Коксаки и грипп А (H1N1). Кроме того, Schepis T. и соавт. [11] обнаружили РНК SARS-CoV-2 в образце жидкости, полученной из псевдокисты поджелудочной железы у пациента с пневмонией COVID-19 и острым панкреатитом.

Были получены гистологические подтверждения патогенетического влияния на поджелудочную железу благодаря детальному клинико-морфологическому анализу данных патологоанатомических вскрытий пациентов, скончавшихся на фоне подтвержденной коронавирусной инфекции [9] (рис. 4).

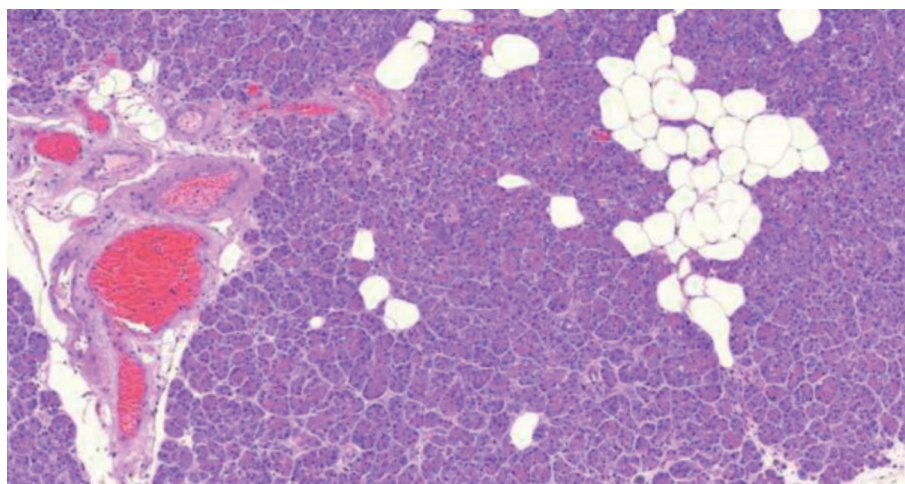


Рис. 4. Поджелудочная железа (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$).
Отмечается полнокровие микроциркуляторного русла с выраженным набуханием эндотелия сосудов и эритроцитарными сладжами

Предыдущие исследования подтвердили, что COVID-19 может протекать с проявлениями поражения желудочно-кишечного тракта. Это обусловлено механизмом проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку, которое осуществляется через рецепторы АПФ-2.

Исследованием Liu F. и соавт. [12] установлено, что экспрессия АПФ-2 в нормальной поджелудочной железе выше, чем в легких. Ее высокий уровень отмечается как в экзокринных железах и протоковых клетках, так и в островках поджелудочной железы, что делает вероятным распространение вируса от эпителия двенадцатиперстной кишки к протоку железы и повреждение поджелудочной железы у пациентов с COVID-19, что и было подтверждено нашим наблюдением.

Однако несмотря на вероятное патогенное воздействие на железу самого вируса, поражение переносимы на уровне микроциркуляторного русла, а также осложнения, к которым способна привести коронавирусная инфекция, нельзя исключить, что острый панкреатит мог развиваться в связи с применением препаратов, рекомендованных для лечения COVID-19.

Для установления точной причинно-следственной связи необходимо дальнейшее изучение воздействия вируса на поджелудочную железу и лежащую в основе патофизиологию процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенный клинический случай наглядно демонстрирует возможность поражения поджелудочной железы на фоне коронавирусной инфекции. Полученные при перфузионной компьютерной томографии данные достоверно подтверждают наличие микроциркуляторных повреждений в поджелудочной железе как одного из механизмов патологического влияния SARS-CoV-2. Однако вероятное цитопатическое действие вируса и токсическое действие препаратов, применяемых для лечения коронавирусной инфекции, подтверждают необходимость дальнейшего изучения возможных поражений внутренних органов при COVID-19.

На публикацию данного клинического случая было получено разрешение от администрации больницы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): времен. метод. рек. М-ва здравоохранения Рос. Федерации. Версия 10.0 (08.02.2021). URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/> (дата обращения: 30.04.2021).
2. Драпкина О. М., Маев И. В., Бакулин И. Г. и др. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): времен. метод. рек. // Профилактич. медицина. 2020. № 23. С. 2120–2152.
3. Макарова М. А., Шакурова Л. Р., Новоселова О. Н. и др. Новая коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) в Москве на примере клинических случаев // Практич. пульмонология. 2020. № 1. С. 29–36.
4. Коган Е. А., Березовский Ю. С., Проценко Д. Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судеб. медицина. 2020. № 6. С. 8–30.
5. Бордин Д. С., Кирюкова М. А., Шенгелия М. И., Колбасников С. В. Инфекция COVID-19 и органы пищеварения // Эффектив. фармакотерапия. 2020. Т. 16, № 15. С. 12–16.
6. Вечорко В. И., Аносов В. Д., Силаев Б. В. Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний у пациентов с COVID-19 // Вестн. РГМУ. 2020. № 3. С. 71–76.
7. AlHarmi R. A. R., Fateel T., Sayed A. J. et al Acute Pancreatitis in a Patient with COVID-19 // BMJ Case Reports CP. 2021. No. 14.
8. de-Madaria E., Capurso G. COVID-19 and Acute Pancreatitis: Examining the Causality // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2021. Vol. 18. P. 3–4.
9. Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: атлас. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 140 с.
10. Острый панкреатит: клинич. рек. Рос. о-ва хирургов и Ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. М., 2020. С. 54.
11. Schepis T., Larghi A., Papa A. et al. SARS-CoV2 RNA Detection in a Pancreatic Pseudocyst Sample // Pancreatology. 2020. No. 20. P. 1011–1012.

REFERENCES

1. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): vremen. metod. rek. M-va zdavookhraneniia Ros. Federatsii. Versiia 10.0 (08.02.2021). URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/> (accessed: 30.04.2021). (In Russian).
2. Drapkina O. M., Maev I. V., Bakulin I. G. et al. Diseases of the Digestive System in the Context of the Novel Coronavirus Infection (COVID-19) Pandemic: Interim Guidelines // Preventive Medicine. 2020. No. 23. P. 2120–2152. (In Russian).
3. Makarova M. A., Shakurova L. R., Novoselova O. N. et al. New Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in Moscow on the Example of Clinical Cases // Practical Pulmonology. 2020. No. 1. P. 29–36. (In Russian).
4. Kogan E. A., Berezovskii Yu. S., Protsenko D. D. et al. Pathological Anatomy of Infection Caused by SARS-CoV-2 // Forensic Medicine. 2020. No. 6. P. 8–30. (In Russian).
5. Bordin D. S., Kiriukova M. A., Shengeliia M. I., Kolbasnikov S. V. COVID-19 Infection and Digestive Organs // Effective Pharmacotherapy. 2020. Vol. 16, No. 15. P. 12–16. (In Russian).
6. Vechorko V. I., Anosov V. D., Silaev B. V. Diagnosis and Treatment of Acute Surgical Diseases in Patients with COVID-19 // Vestnik RGMU. 2020. No. 3. P. 71–76. (In Russian).
7. AlHarmi R. A. R., Fateel T., Sayed A. J. et al Acute Pancreatitis in a Patient with COVID-19 // BMJ Case Reports CP. 2021. No. 14.
8. de-Madaria E., Capurso G. COVID-19 and Acute Pancreatitis: Examining the Causality // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2021. Vol. 18. P. 3–4.
9. Zajratyanc O. V., Camsonova M. V., Mihaleva L. M. et al. Pathological Anatomy of COVID-19: Atlas. Moscow: GBU "NIIOZMM DZM", 2020. 140 p. (In Russian).
10. Ostryi pankreatit: klinich. rek. Ros. o-va khirurgov i Assotsiatsii gepatobiliarnykh khirurgov stran SNG. Moscow, 2020. P. 54. (In Russian).
11. Schepis T., Larghi A., Papa A. et al. SARS-CoV2 RNA Detection in a Pancreatic Pseudocyst Sample // Pancreatology. 2020. No. 20. P. 1011–1012.

12. Liu F., Long X., Zhang B. et al. ACE2 Expression in Pancreas may Cause Pancreatic Damage after SARS-CoV-2 Infection // Clin Gastroenterol Hepatol. 2020. No. 18. P. 2128–21307.
12. Liu F., Long X., Zhang B. et al. ACE2 Expression in Pancreas may Cause Pancreatic Damage after SARS-CoV-2 Infection // Clin Gastroenterol Hepatol. 2020. No. 18. P. 2128–21307.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Климова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; заведующая рентгенологическим отделением, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0003-4589-6528.

E-mail: knv@mail.ru

Бажухина Ирина Владимировна – аспирант кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-рентгенолог рентгенологического отделения, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0003-3956-8720.

E-mail: biv.x.ray@gmail.com

Гаус Анна Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-рентгенолог рентгенологического отделения, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-7434-1540.

E-mail: gaa_74_78@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Natalya V. Klimova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Multidisciplinary Clinical Education Department, Medical Institute, Surgut State University; Head, Department of Radiology, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0003-4589-6528.

E-mail: knv@mail.ru

Irina V. Bazhukhina – Postgraduate, Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; Radiologist, Department of Radiology, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0003-3956-8720.

E-mail: biv.x.ray@gmail.com

Anna A. Gaus – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Multidisciplinary Clinical Education Department, Medical Institute, Surgut State University; Radiologist Department of Radiology, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-7434-1540.

E-mail: gaa_74_78@mail.ru