

ВЕСТНИК СУРГУ • МЕДИЦИНА

Научно-практический
рецензируемый журнал



Учредитель и издатель:

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

Издаётся с мая 2008 г.

Выпускается 4 раза в год.

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

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

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007.

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

Свидетельство ПИ № ФС 77-76747 от 06.09.2019.

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия:

Арямкина О. Л. – д. м. н., проф., зав. каф.
внутренних болезней

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

Литовченко О. Г. – д. б. н., проф. каф. морфологии

и физиологии

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.

патологии и общей патологии

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

Русак Ю. Э. – д. м. н., проф., каф.

многопрофильной клинической подготовки

Переводчик

Петрова А. В.

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 правилами 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 20.12.2021. Формат 60 × 84/8.

Усл. печ. л. 6,97. Уч. изд. л. 6,5.

Тираж 1000 экз. Заказ № 225143. 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);

Досагаамбетова Р. С.

д. м. н., профессор, председатель правления НАО «Медицинский университет Караганды» (Караганда, Казахстан);

Земляной В. П.

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

Казачков Е. Л.

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

Карачева Ю. В.

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

Ковалева Ю. С.

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

Ковтун О. П.

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

Краснов В. В.

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

Редакционный совет:

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

Peer-reviewed journal.

Founder and publisher:
Surgut State University.

Published since May, 2008.
4 issues per year.

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

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

Certificate PI No. FS 17-0690 of 16.05.2007.

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

Certificate PI No. FS 77-76747 of 06.09.2019.

Chief Editor

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

Deputy Chief Editor

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

Editorial Board:

Aryamkina O. L. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Internal Diseases Department

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

Litovchenko O. G. – Doctor of Sciences (Biology), Professor of the Morphology and Physiology 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

Petrova A. V.

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: 20.12.2021. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 6,97.

Publisher sheets: 6,5.

Print run: 1 000 copies, order No. 225143.

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 РЕДАКТОРА.....7

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Обзор литературы

Е. В. Ходченко, Я. В. Гирш
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D И РЕСПИРАТОРНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДЕТСКОЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ8

А. А. Подкорытов, В. В. Мещеряков, В. В. Курсанов
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ И МОНИТОРИНГА
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ.....17

Е. В. Сосновская
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ КОРОТКОЙ КИШКИ26

Оригинальные исследования

О. К. Лебедева, Г. А. Кухарчик, Л. Б. Гайковая
ОЦЕНКА ФЕНОТИПА И ОСОБЕННОСТЕЙ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ
ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО
ТИПА И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА31

**О. А. Ефремова, П. Е. Чернобай, Е. П. Погурельская,
Л. А. Камышникова**
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ.....40

**Д. П. Кислицин, И. Г. Шакиров, Н. А. Колмачевский,
А. А. Чернов, В. В. Букирь**
БИЛИАРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ РЕЗЕКЦИЯХ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ48

С. М. Маркин, А. Г. Агарков, К. В. Мазайшвили
ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОВЕНОЗНОЙ
ЛАЗЕРНОЙ И РАДИОЧАСТОТНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ ВЕН
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА
ПРАКТИКУЮЩИХ ФЛЕБОЛОГОВ55

Т. А. Обоскалова, М. В. Коваль, А. Т. Гайнуллина
ОЦЕНКА УРОВНЯ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЖЕНЩИН
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ЧАШИ64

Клинический случай

**В. В. Петунина, А. С. Шмакова, И. В. Хамаганова,
Д. Ф. Кашеваров**
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНО
НЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО ЛИПОИДНОГО
НЕКРОБИОЗА НА ФОНЕ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ70

CONTENTS

EDITORIAL7

CLINICAL MEDICINE

Reviews

E. V. Khodchenko, Ya. V. Girsh
VITAMIN D INSUFFICIENCY AND RESPIRATORY
DISEASES IN CHILDREN8

A. A. Podkorytov, V. V. Meshcheryakov, V. V. Kirsanov
MODERN METHODS FOR BRONCHIAL ASTHMA CONTROL
AND MONITORING IN CHILDREN17

E. V. Sosnovskaya
MODERN OPPORTUNITIES OF PHARMACOTHERAPY
FOR PATIENTS WITH SHORT BOWEL SYNDROME26

Original Research

O. K. Lebedeva, G. A. Kukharchick, L. B. Gaikovaya
THE ASSESSMENT OF PHENOTYPE AND SPECIFICS
OF INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH TYPE 2
DIABETES MELLITUS AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
IN DIFFERENT AGE GROUPS31

**O. A. Efremova, P. E. Chernobay, E. P. Pogurelskaya,
L. A. Kamyshnikova**
EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL
HYPERTENSION AND COMORBID NON-ALCOHOLIC
FATTY LIVER DISEASE40

**D. P. Kislitsin, I. G. Shakirov, N. A. Kolmachevsky,
A. A. Chernov, V. V. Bukir**
BILIARY COMPLICATIONS AFTER HEPATECTOMY
WITH OPISTHORCHIASIS INVASION48

S. M. Markin, A. G. Agarkov, K. V. Mazayshvili
THE DISTINGUISHING FEATURES OF ENDOVENOUS
LASER AND RADIOFREQUENCY VEIN ABLATION
ACCORDING TO THE RESULTS
OF A SURVEY OF PHLEBOLOGISTS55

T. A. Oboskalova, M. V. Koval, A. T. Gainullina
THE ASSESSMENT OF WOMEN'S SATISFACTION
IN USING A MENSTRUAL CUP64

Clinical Case

**V. V. Petunina, A. S. Shmakova, I. V. Khamaganova,
D. F. Kashevarov**
CLINICAL CASE OF A LONG-TERM
UNDIAGNOSED NECROBIOSIS LIPOIDICA
WITH ENDOCRINE PATHOLOGY70

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзор литературы

В. Т. Долгих, Т. И. Долгих
ВЕДУЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОГО СИНДРОМА
ПРИ COVID-19.....74

*А. Р. Саитов, А. Ю. Биек, И. Ю. Добрынина,
Т. Н. Коваленко, О. Л. Арямкина*
ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.....80

Оригинальные исследования

Л. А. Наумова
АНАЛИЗ СРЕДНЕГО ОБЪЕМА ТРОМБОЦИТОВ
ПРИ НЕОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.....88

*Л. А. Алексеенко, Т. Н. Углева, В. Г. Тарабрина,
Е. Н. Васильковская*
ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ДИСБАЛАНС В ПЕРВУЮ НЕДЕЛЮ
ЖИЗНИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА
ПРИ РОЖДЕНИИ.....94

Р. И. Ильичев, А. Н. Кузовлев, В. Т. Долгих
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РОДИЛЬНИЦ В РАННЕМ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ
КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ104

Экспериментальное исследование

А. Б. Приймак, О. В. Корпачева, А. Н. Золотов, Д. Г. Новиков
СТРАТЕГИИ АДАПТАЦИИ ПРИ УШИБЕ СЕРДЦА У КРЫС
С РАЗЛИЧНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ.....110

CONTENTS

LIFE SCIENCES

Reviews

V. T. Dolgikh, T. I. Dolgikh
LEADING PATHOGENETIC FACTORS
OF INTESTINAL SYNDROME FORMATION
IN COVID-19.....74

*A. R. Saitov, A. Yu. Biek, I. Yu. Dobrynina,
T. N. Kovalenko, O. L. Aryamkina*
VITAMIN D DEFICIENCY
IN METABOLIC SYNDROME
AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE80

Original Research

L. A. Naumova
ANALYSIS OF MEAN PLATELET VOLUME
IN NONNEOPLASTIC PATHOLOGY AND CERVICAL CANCER
ASSOCIATED WITH SYSTEMIC DYSPLASIA
OF CONNECTIVE TISSUE88

*L. A. Alekseenko, T. N. Ugleva, V. G. Tarabrina,
E. N. Vasilkovskaya*
ELECTROLYTE IMBALANCE DURING THE FIRST WEEK
OF LIFE OF PREMATURE INFANTS
WITH EXTREMELY LOW BIRTH BODY WEIGHT
AND THEIR SURVIVAL.....94

R. I. Ilyichev, A. N. Kuzovlev, V. T. Dolgikh
PUERPERAE'S QUALITY OF LIFE IN THE EARLY
POSTOPERATIVE PERIOD
AFTER CAESAREAN SECTION104

Experimental Research

A. B. Priymak, O. V. Korpacheva, A. N. Zolotov, D. G. Novikov
STRATEGIES FOR ADAPTATION IN RATS WITH VARIOUS
STRESS RESISTANCE AFTER MYOCARDIAL CONTUSION110

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

Приветствую вас, дорогие читатели и авторы публикуемых материалов, и представляю очередной, уже 50-й выпуск журнала. Юбилейный номер выходит в канун Нового года, и это знаковое для нас событие. А в условиях, когда ситуация в здравоохранении в связи с эпидемией COVID-19 достигла критических отметок, когда особенно важно поддерживать свой «информационный тонус», роль научно-практического журнала неоценима.

В статьях текущего выпуска традиционно рассматриваются актуальные вопросы клинической и фундаментальной медицины. Раздел «Клиническая медицина» открывают две статьи об оказании медицинской помощи детям (Сургут), а также публикация о современных возможностях фармакотерапии при синдроме короткой кишки (Ханты-Мансийск). Особенности воспалительного ответа при инфаркте миокарда на основе кластерного анализа пяти регистров больных сахарным диабетом рассмотрены группой авторов из Санкт-Петербурга. Исследование эффективности лечения коморбидной патологии у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени проведено коллегами из Белгорода и Киева. Хирургами из Ханты-Мансийска проанализированы данные о билиарных осложнениях при резекциях печени у пациентов с описторхозной инвазией – распространенной краевой патологией в ХМАО-Югре. Опрос практикующих флебологов об оценке методов эндовенозной лазерной и радиочастотной облитерации провели ученые из Сургута и Москвы, а опрос женщин об использовании менструальной чаши – акушеры-гинекологи из Екатеринбурга. Завершает раздел описание редкого клинического недиагностированного случая липоидного некробиоза на фоне эндокринной патологии (Москва).

В разделе «Медико-биологические науки» публикуются обзоры литературы о ведущих патогенетических факторах формирования кишечного синдрома при COVID-19 (Москва, Пенза) и дефиците витамина D при метаболическом синдроме и неалкогольной жировой болезни печени (Сургут). Здесь же опубликованы оригинальные исследования, посвященные параметрам тромбоцитов при патологии шейки матки (Сургут), электролитному дисбалансу в первую неде-



лю жизни и выживаемости недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении (Сургут, Ханты-Мансийск), а также результаты анализа качества жизни родильниц в раннем послеоперационном периоде после кесарева сечения (Москва). Завершает номер экспериментальное исследование, в котором проанализированы стратегии адаптации при ушибе сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью (Омск).

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»

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D И РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДЕТСКОЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ

Е. В. Ходченко, Я. В. Гирш

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – анализ сведений в современной научной литературе о роли недостаточности и дефицита витамина D в развитии иммунопатологических состояний, формировании острых и хронических заболеваний носоглотки в детской возрастной группе. **Материал и методы.** Информационный поиск проведен по ключевым словам, объединенным в блоки для выявления различных аспектов влияния витамина D на организм. Проанализированы научные публикации в отечественной и зарубежной литературе, в том числе обзоры рандомизированных контролируемых и клинических исследований в базе данных PubMed, включающей сведения из Medline и PreMedline, и на платформе eLibrary. Глубина поиска – 10 лет. **Результаты.** Витамин D является одним из ключевых факторов, связывающих врожденный и адаптивный иммунитет. В обзоре представлены данные об участии активного метаболита витамина D (кальцитриола) в процессе воспаления, противоинфекционном иммунитете, а также о протективном действии достаточной обеспеченности витамином D в отношении риска развития вирусных и бактериальных инфекций респираторного тракта детей.

Ключевые слова: дефицит, недостаточность витамина D, иммунопатологические состояния, острые, хронические заболевания носоглотки, диагностика, дети.

Шифр специальности: 14.01.08 Педиатрия.

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

ВВЕДЕНИЕ

Влияние витамина D на здоровье людей всех возрастных групп – одна из наиболее обсуждаемых проблем в последние годы. Недостаточность, или гиповитаминоз, витамина D встречается в любом возрасте, у лиц различных национальностей, вне зависимости от территории проживания. Частота гиповитаминоза D у практически здоровых детей

составляет от 15 до 72,7 % [1–3]. Среди основных причин высокой распространенности гиповитаминоза D – недостаточный профилактический прием или полное отсутствие препаратов холекальциферола у детей старше 1 года [4–6]. При том что в последние годы доказана чрезвычайно важная роль достаточной обеспеченности витамином D на всех возрастных

VITAMIN D INSUFFICIENCY AND RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

E. V. Khodchenko, Ya. V. Girsh

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to analyze the contemporary scientific literature on the topic of vitamin D insufficiency and deficiency role in the development of immunopathological conditions, formation of acute and chronic diseases of nasopharynx in children. **Material and methods.** The search was carried out using keywords combined in groups to identify various aspects of vitamin D effect on the organism. The analysis of scientific papers of Russian and foreign literature, including the reviews of randomized controlled clinical researches, was carried out in PubMed database with data from Medline, PreMedline, and in eLibrary platform. The search depth was 10 years. **Results.** The vitamin D is one of the key factors that links innate and adaptive immunity. The review presents evidence of vitamin D active metabolite (calcitriol) participation in the process of inflammation and in anti-infective immunity, as well as of protective effect of vitamin D sufficiency in relation to the risk factor of formation of inflammatory and bacterial infections of respiratory tract in children.

Keywords: deficiency, vitamin D insufficiency, immunopathological conditions, acute, chronic diseases of the nasopharynx, diagnostics, children.

Code: 14.01.08 Pediatrics.

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

этапах с учетом его влияния на развитие заболеваний нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем; нейротрофического и нейротрофического действия; а также его значения для поддержания стабильности генома [7–9]. Так как витамин D участвует в регуляции иммунной системы, формировании и развитии воспалительных реакций, большое значение имеет его нормальный уровень у ребенка для профилактики заболеваемости инфекционной патологией.

Начиная с 70-х годов XX века в Российской Федерации назначение препаратов витамина D у детей ранней возрастной группы традиционно проводилось с единственной целью – для профилактики рахита [4–5]. Однако современные исследования определили гораздо более широкую направленность его назначений [1, 3, 7]. Как отмечает ряд исследователей, сложно переоценить значение витамина D и его профилактического использования для поддержания достаточного уровня его активных метаболитов (1,25-дигидроксивитамина D) в сыворотке крови и коррекции дефицитных состояний. Необходимо повсеместное и постоянное назначение профилактической дозы витамина D для достижения целевого уровня 25(OH)D (не менее 30 нг/мл) в крови и поддержания его «некальциемических» эффектов [5, 8, 10].

Хронические патологии носоглотки – одна из актуальных проблем часто болеющих детей в структуре детской заболеваемости (в частности, патология лимфоидного кольца и такие хронические воспалительные заболевания лимфоидного глоточного кольца Пирогова – Вальдейера, как хронический тонзиллит и хронический аденоидит) [11]. Хроническое воспаление носоглотки способствует изменению иммунологической реактивности детского организма и определяет развитие вторичных иммунопатологических состояний. При ухудшении состояния лимфоидного кольца формируются изменения и в иммунной системе. Доказано, что существует связь между недостаточностью, дефицитом витамина D и частыми назофарингеальными заболеваниями у детей [12–14]. Высокая частота респираторных заболеваний с осложненным течением приводит к целому комплексу неблагоприятных последствий для организма ребенка, определяя формирование значительных отклонений в состоянии его здоровья.

Цель – анализ современной научной литературы для оценки роли недостаточности и дефицита витамина D в развитии иммунопатологических состояний, формировании острых и хронических заболеваний носоглотки в детской возрастной группе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций, включая обзоры рандомизированных контролируемых и клинических исследований, размещенных в базах данных eLibrary и PubMed. Глубина поиска – 10 лет. Многоаспектный информационный поиск проведен по следующим ключевым словам, объединенным в блоки:

1. Витамин, витамин D, эргокальциферол, холекальциферол, гидроксхолекальциферол, кальцитриол, 25-гидроксивитамин D, 1,25-дигидроксивитамин D.
2. Дефицит витамина D, недостаточность витамина D.
3. Иммунопатологические состояния; острые, хронические заболевания носоглотки; респираторная

инфекция; инфекция верхних дыхательных путей; инфекция нижних дыхательных путей; диагностика; дети.

4. Рандомизированное контролируемое исследование, контролируемое клиническое испытание, клиническое исследование.

На первом этапе поиска в массиве публикаций научной литературы (до июля 2021 г.) в базах данных (преимущественно PubMed) было идентифицировано 29 727 полноценных статей, включающих информацию о витамине D. С 2017 г. публиковалось более 5,5 тыс. статей ежегодно, в том числе 1 215 метаанализов, охватывающих все сферы влияния витамина D. 136 235 полнотекстовых статей, а также абстрактов включали ассоциации уровня и роли витамина D у детей и подростков с различной патологией. На втором этапе поиск проведен с ограничением области влияния витамина D на инфекционную патологию, иммунитет, заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), что позволило выделить 1 358 статей. Ряд статей был идентифицирован с помощью списков литературы. 956 статей были ограничены только взаимосвязью витамина D и COVID-19, SARS-CoV-2 и исключены из исследования.

Критерии включения: дети до 18 лет, полные опубликованные статьи в отечественной и зарубежной печати, рандомизированные контролируемые исследования о влиянии витамина D на профилактику ОРВИ, об оценке распространенности и относительного риска их развития, а также о патологии носоглотки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Биосинтез витамина D и его основные эффекты в организме. Как отмечается в работе [10], витамин D – жирорастворимый витамин, существующий в 2 видах: эргокальциферол (D_2) и холекальциферол (D_3). Витамины D_2 и D_3 незначительно отличаются друг от друга по своей химической структуре и имеют сходные этапы метаболизма. Следует учитывать, что трансформация эргокальциферола в активные формы происходит несколько медленнее, чем холекальциферола [1, 2, 8, 13]. Витамин D_2 содержится преимущественно в продуктах растительного происхождения, таких как злаки, хлеб, грибы. Витамин D_3 содержится в яичном желтке, сливочном масле, печени, рыбе, икре, а также синтезируется в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей определенного спектра. Для формирования активных форм витамина D его исходные формы должны преодолеть два последовательных этапа реакций гидроксирования. Реакции гидроксирования стартуют в печени при непосредственном участии фермента D-25-гидроксилазы (CYP_{3A_4}), их результатом является образование первого активного метаболита – 25-гидроксхолекальциферола кальцитриола (25(OH)D). Кальцитриол является основной активной формой витамина D в организме. Именно уровень этого метаболита используется для диагностики недостаточности витамина D и является критерием обеспеченности им организма [8]. Второй этап преобразования осуществляется преимущественно в почках при участии 25(OH)D1- α -гидроксилазы (CYP_{27B_1}). Образуется гормонально активная форма – кальцитриол [1,25-дигидроксивитамин D – 1,25(OH) $_2$ D] или его альтернативный метаболит 24,25(OH) $_2$ D [1, 2, 8, 10]. В дальнейшем активная

форма витамина D принимает участие в фосфорно-кальциевом обмене и минерализации костной ткани, которые регулируются паратгормоном (ПТГ) и тиреокальцитонином. Повышение уровня активного метаболита $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ приводит к угнетению активности фермента 1α -гидроксилазы, усиливается активность 24 -гидроксилазы и образуется метаболит $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ из $25(\text{OH})\text{D}$, который не обладает активностью. Активность синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ зависит и от уровня ПТГ, кальция и фосфора в крови, фактора роста фибробластов 23 , который вырабатывается остеобlastами и остеобlastами. На фоне повышения уровня ПТГ и снижения фосфора в крови стимулируется синтез фермента 1α -гидроксилазы и, следовательно, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, фактора роста фибробластов 23 , ингибируется синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Эти реакции определяют образование неактивной формы $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Выведение витамина D из организма осуществляется через печень и почки [8].

Разнообразие влияний витамина D связано с широким распространением и присутствием специфических рецепторов к активным метаболитам витамина D (VDR) в различных клетках и тканях организма. Рецепторы к витамину D обнаружены: в тканях сердечно-сосудистой системы (эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры сосудов, кардиомиоциты); гипофизе; поджелудочной железе; паразитовидных, половых железах и плаценте. Столь значимое влияние витамина D на различные физиологические процессы связано не только с широкой распространенностью рецепторов, но и с участием витамина D в транскрипции более 200 генов [7, 15]. В настоящий момент большое внимание уделяется именно внекостным эффектам витамина D, которые включают в себя стимуляцию образования гормонов и биологически активных веществ, а также макрофагов; регуляцию процессов клеточной пролиферации; ингибирование процессов ангиогенеза. Витамин D влияет на экспрессию генов, определяя тесную связь с нарушениями аутоиммунного генеза, сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также онкопатологией [7, 14–15]. Таким образом, помимо регуляции фосфорно-кальциевого обмена, витамин D необходим человеку для реализации большого числа различных физиологических процессов в организме [10]. Особое внимание, учитывая современную эпидемиологическую обстановку, уделяется изучению влияния витамина D на иммунитет и воспалительные реакции [14, 16–17].

Недостаточность и дефицит витамина D и его количественная характеристика. Для количественной оценки витамина D рекомендуется определять содержание в крови его метаболита $25(\text{OH})\text{D}$, период полураспада которого составляет около 3 недель, в то время как полураспад $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ происходит в течение 4 ч. Кроме того, концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в крови в 1 000 раз меньше в сравнении с $25(\text{OH})\text{D}$, поэтому концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не является показателем запасов витамина D в организме, а следовательно, не может быть использована в качестве мониторинга. Количественная оценка $25(\text{OH})\text{D}$ в крови отражает наличие 2 основных форм: кальцидиола и эргокальциферола, измеряемых в эквимольных соотношениях [2, 8, 15]. В этой связи $25(\text{OH})\text{D}$ (кальцидиол) в настоящее время является

тем метаболитом, который широко используется для определения статуса витамина D в организме [15].

Установлены факторы, влияющие на уровень обеспеченности витамином D, а также на развитие его недостаточности или дефицита: от периода беременности матери и периода вскармливания до особенностей питания семьи, территории проживания, двигательной активности, наличия хронических заболеваний, приема определенных групп препаратов. Необходимо отметить, что территория России расположена преимущественно в северных широтах и с географической точки зрения практически полностью является зоной сниженной инсоляции с высоким риском формирования дефицита и недостаточности витамина D. Между южными и северными регионами нашей страны имеются значительные различия в длительности светового дня, продолжительности холодного периода года, но недостаточность витамина D выявляется как на северных, так и на южных территориях [4]. Особенности образа жизни (гиподинамия) значительно усугубляют недостаточность витамина D в организме, вне зависимости от возраста и территории проживания [4, 18–19].

В 1997 г. М. С. Charpy et al. доказано, что концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ 30–40 нг/мл определяет баланс и целевую сывороточную концентрацию витамина D выше 30 нг/мл и обеспечивает реализацию всех положительных эффектов витамина D на организм человека. По мнению большинства экспертов профессиональных ассоциаций, уровень витамина D 21–29 нг/мл рассценивается как недостаточность, менее 20 нг/мл – как дефицит [5, 15, 19].

Витамин D и иммунитет. Иммуномодулирующее действие витамина D признано более четверти века, но только в последние годы стало очевидно его значение для нормальных физиологических функций человека. $1,25$ -дигидроксивитамин $\text{D}(3)$ ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) – активная форма витамина D – участвует в регуляции обмена кальция и фосфора, являясь «ключевым игроком» не только в формировании костной ткани, но также в физиологической роли, выходящей за рамки его функции в гомеостазе скелета [1, 3, 9, 14]. Более поздние исследования показывают, что многие инфекции также могут быть связаны с низким уровнем 25 -гидроксивитамина D [13, 17, 20–21]. Все больше полученных данных свидетельствуют о связи недостаточности витамина D со значительной распространенностью иммунных нарушений вследствие экспрессии рецепторов витамина D среди клеток врожденной и приобретенной иммунной системы. При стимуляции дендритных клеток и макрофагов осуществляется продукция белка кателицидина (HCAP-18), который усиливает спектр антимикробного поражения фагоцитов и активирует анафилактические факторы, определяющие нейтрофильную и моноцитную миграцию в область инфекции [17, 22]. В рамках иммунного ответа витамин D подавляет продукцию потенциально повреждающих провоспалительных цитокинов и хемокинов, включающих IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α [22–23]. Таким образом, недостаточность/дефицит витамина D является фактором риска возникновения вирусной инфекции у ребенка, а также влияет на ее тяжесть.

Непосредственно сами клетки иммунной системы содержат все механизмы, необходимые для преобразования 25 -гидроксивитамина D

в активный 1,25-дигидроксивитамин D и включения его в последующие реакции. Открытие, что иммунные клетки экспрессируют рецептор витамина D и участвуют в метаболизме циркулирующего 25-гидроксивитамина D в его активную форму (1,25-дигидроксивитамин D), стало революционным в определении регуляторных механизмов врожденной и адаптивной иммунной системы, участвующей в стимуляции антимикробных реакций в ответ на патогены в макрофагах и регуляции созревания антиген презентующих дендритных клеток как ключевом механизме, с помощью которого витамин D участвует в контроле функции Т-лимфоцитов. Т-клетки также проявляют прямые реакции на 1,25-дигидроксивитамин D и определяют развитие регуляторных Т-клеток-супрессоров. Достижение адекватной обеспеченности организма витамином D является одной из составляющих противовирусного иммунитета [23–24]. С одной стороны, витамин D способствует ингибированию деления Т-лимфоцитов-хелперов, с другой – стимулирует деление Т-лимфоцитов регуляторных, что упрощает синтез интерлейкинов. Иммунорегулирующий эффект витамина D определяется и воздействием кальцитриола на метаболизм и активность макрофагов [21–22, 25]. Моноциты, макрофаги, В-клетки, Т-клетки имеют рецепторы (VDR) витамина D и витамин-D₃-метаболизирующих ферментов, благодаря которым клетки иммунной системы синтезируют активную форму витамина для поддержания клеточного иммунитета. В свою очередь, активный метаболит витамина D (кальцитриол) снижает уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-альфа, CXCL8-10), стимулирует синтез антимикробных белков с противовирусными свойствами [17, 21].

Витамин D важен для поддержания не только первичного, но и вторичного иммунитета. Эти эффекты витамина D обусловлены его воздействием на Т-лимфоциты памяти. Многочисленные исследования показывают, что витамин D влияет на функцию и созревание Т-клеток через его рецептор, однако в детской возрастной группе число таких исследований ограничено. В 2017 г. было опубликовано популяционное проспективное исследование, посвященное связи между уровнем 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови и памятью Т-лимфоцитов в популяции здоровых детей до 5 лет, поскольку большая часть Т-клеточной памяти формируется в первые годы жизни [22]. В исследовательскую когорту вошли 3 189 детей со средним возрастом 6,0 лет (95 %-й диапазон – 5,7–7,9 года), у которых были определены уровни 25(OH)D и проведено иммунофенотипирование Т-лимфоцитов памяти. Проведен многомерный линейный регрессионный анализ для определения связи между 25(OH)D и созреванием Т-лимфоцитов у детей с учетом социально-демографических и других факторов, влияющих на образ жизни. Дополнительно проведен многофакторный логистический регрессионный анализ для определения ассоциаций между 25(OH)D и детскими инфекциями [22]. В исследовании была установлена связь уровня 25(OH)D с количеством Т-лимфоцитов: увеличение 25(OH)D на каждые 10 нмоль/л было связано с более высоким уровнем маркера Т-лимфоцита памяти CD₄TemRA – на 2,2 % (95 % ДИ 0,54–3,89; $p = 0,009$); маркера CD₄TemRO (95 % ДИ 0,38–2,62; $p = 0,008$) – на 1,50 %;

клеток CD₈TemRA (95 % ДИ 0,11–3,56; $p = 0,037$) – на 1,82 %. Более сильные ассоциации наблюдались в группе мальчиков. При этом уровни 25(OH)D не были достоверно связаны с серопозитивностью к герпесу и крапивнице. Авторами были сделаны выводы, что витамин D повышает клеточный иммунитет у детей допубертатного возраста [22].

Витамин D и респираторные инфекции. Острые инфекции дыхательных путей – одна из наиболее частых причин заболеваемости во всех возрастных группах, в том числе среди детей и подростков. Целый ряд исследований представляет ассоциации между низкими концентрациями 25(OH)D и восприимчивостью к острым респираторным инфекциям (ОРИ). Активные метаболиты витамина D участвуют в поддержании индукции антимикробных белков в ответ на вирусные и бактериальные стимулы, с помощью которых может быть опосредована защита от респираторных патогенов, индуцируемая витамином D [16, 20–22, 26].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал защитное действие витамина D в отношении возникновения ОРИ. Большой эффект отмечен при применении витамина D у лиц с выраженным дефицитом (менее 10 нг/мл) при условии приема препарата ежедневно или еженедельно [25, 27].

Наиболее значимый метаанализ включал 25 исследований, в которых приняли участие 11 321 рандомизированных пациентов [28]. Проведена оценка влияния витамина D на всех участников, перенесших не менее одной инфекции дыхательных путей (с учетом пола и возраста). В группе пациентов с дополнительным приемом витамина D снизилось число зарегистрированных острых инфекций дыхательных путей (одна и более) (ОШ = 0,88, 95 %; ДИ 0,81–0,96; $p = 0,003$) [28]. Были определены потенциальные факторы, изменяющие влияние дополнительного приема витамина D на риск развития острой инфекции дыхательных путей, и выявлена тенденция к снижению концентрации витамина D в сыворотке крови в старшей возрастной группе. Более значимое защитное влияние витамина D выявлено у пациентов с исходно низким базовым уровнем 25(OH)D (< 25 нмоль/л) (ОШ = 0,58, 0,40–0,82, $p = 0,002$), в то время как у лиц с уровнем витамина D > 25 нмоль/л статистически значимых отличий не было. Сравнение режимов приема витамина D показало, что ежедневное, еженедельное использование витамина D защищало от острой инфекции дыхательных путей участников с более высокими исходными концентрациями 25-гидроксивитамина D (ОШ = 0,75, 0,60–0,95; $p = 0,02$), а его болюсное введение не защищало даже пациентов с исходно более низкой концентрацией 25-гидроксивитамина D в крови < 25 нмоль/л (ОШ = 0,82, 0,51 к 1,33; $p = 0,43$).

Таким образом, представленный метаанализ показал, что прием витамина D снижал риск возникновения, по крайней мере, одной острой инфекции дыхательных путей. Анализ подгрупп свидетельствовал, что ежедневные или еженедельные добавки витамина D без дополнительных болюсных доз защищали от острой инфекции дыхательных путей, в то время как схемы, содержащие только большие болюсные дозы, такого эффекта не имели. Среди тех, кто получал витамин D ежедневно или еженедельно, защитные эффекты были наиболее сильными у лиц с глубоким дефицитом витамина D

в исходном состоянии. Но и у тех участников, у которых исходные концентрации 25-гидроксивитамина D были выше, также выявлены определенные преимущества. Использование витамина D было безопасным: потенциальные побочные реакции были редки, риск таких событий сопоставим в группах исследования и контроля [28].

Метаанализ 13 плацебо-контролируемых исследований, включающих более 6 000 пациентов, подтвердил защитный эффект приема препаратов витамина D против инфекций дыхательных путей (OR = 0,64; 95 % ДИ 0,49–0,84). Было показано, что защитный эффект был достоверно выше при ежедневном приеме витамина D (средняя доза 1 600 МЕ/сут., 2–4 мес.) по сравнению с болюсной дозировкой (100 000 МЕ, однократно за 3 мес.). При ежедневном приеме витамина D риск инфекций снижался на 49 % (OR = 0,51), при использовании болюсной дозировки – на 14 % (OR = 0,86; $p = 0,01$). Таким образом, режим приема витамина D необходимо учитывать при разработке профилактических программ [21, 29].

Принципиальным является также возрастной фактор. Результатами 25 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 11 321 участника всех возрастных групп (от 0 до 95 лет), установлено, что добавки витамина D снижали риск острой инфекции дыхательных путей у всех, вне зависимости от возраста (ОШ = 0,88, 95 %, ДИ 0,81–0,96; $p < 0,001$) [21]. Побочные эффекты при назначении витамина D не выявлены, наибольший эффект подтвержден у пациентов с выраженным дефицитом витамина D и у тех, кто не получал болюсные дозы.

Возникает вопрос: с чем связано отсутствие эффекта болюсной дозы витамина D для профилактики острой инфекции дыхательных путей? Одно из объяснений – неблагоприятные последствия значительных колебаний циркулирующих концентраций 25-гидроксивитамина D, которые наблюдаются после применения болюсных доз и которые отсутствуют при ежедневном или еженедельном приеме витамина D. Кроме того, высокие циркулирующие концентрации после болюсного введения могут нарушать активность ферментов, ответственных за синтез и деградацию активного метаболита витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D, что ведет к снижению концентрации этого метаболита во внепочечных тканях. Повышенная эффективность витамина D у лиц с более низким исходным уровнем витамина D логична, поскольку люди, испытывающие наибольший дефицит микроэлемента, дают быструю положительную реакцию на его поступление в организм [21, 28].

Информация об оценке влияния витамина D на респираторную патологию по результатам 14 клинических исследований, 14 когортных исследований, а также исследований по типу «случай – контроль» несколько противоречива. Во многом это связано с различными подходами к их проведению, выбором разных критериев отбора, режимов дозирования и исходного статуса обеспеченности витамином D включенных в исследования пациентов. Однако в целом, с учетом объективных подходов к оценке проведенных исследований, можно и нужно рассматривать 1,25(OH)₂D₃ как иммуномодулятор, направленный на различные иммунные клетки, включая моноциты, ма-

крофаги, дендритные клетки, Т-лимфоциты и В-лимфоциты, для достижения адаптивных иммунных реакций [21, 28]. Помимо того, что иммунные клетки являются мишенями, они экспрессируют ферменты, активирующие витамин D, что позволяет локально преобразовывать неактивный витамин D в активный 1,25(OH)₂D₃ в иммунной системе, при этом сам 1,25(OH)₂D₃ играет значимую роль в поддержании иммунного гомеостаза [30].

Витамин D и его метаболиты повышают иммунитет к широкому спектру возбудителей респираторных заболеваний. Многочисленные обсервационные исследования *in vitro* показали, что дефицит витамина D относится к факторам риска развития ОРВИ различной этиологии [25, 28]. Несколькими метаанализами подтверждено, что дотации витамина D определяют более легкое течение ОРВИ, вызванных различными инфекциями респираторного тракта, не только у взрослых, но и у детей [22, 25]. В клетках дыхательного эпителия витамин D способствует синтезу ингибитора белка NF- κ b, поддерживающего противовирусные и иммуномодулирующие эффекты γ -интерферона. Особый интерес в отношении инфекционных заболеваний представляет 1,25-дигидроксивитамин D, который напрямую запускает выработку антимикробных пептидов со способностью убивать патогены [12, 16–17, 22].

Витамин D-индуцированные механизмы, обладающие противовирусной активностью, влияют на несколько звеньев патогенеза инфекции: коррекцию врожденного иммунного ответа (интерфероны) и активацию специфических противовирусных микро-РНК за счет повышения уровней кателицидина и дефенсина. Белок кателицидин – компонент витамина D-зависимого врожденного антимикробного иммунитета. Витамин D усиливает действие интерферона за счет уменьшения синтеза вирусных белков в зараженных вирусами клетках. Антимикробные белки встраиваются в мембрану вирусов и бактерий, нарушая их целостность, а также связываются с отрицательно заряженными ДНК и РНК, способствуя гибели вирусов и бактерий [22–23, 29].

Рецептор витамина D регулирует экспрессию многих генов защиты организма против РНК-вирусов. Полногеномный анализ рецептора витамина D показал, что многие белки, принимающие непосредственное участие в торможении жизненного цикла одноцепочечных РНК-вирусов, зависят от содержания витамина D и целого ряда микронутриентов. Речь идет о таких генах, как TRIM25/ISG15, SIRT1, SAMHD1, ZC3HAV1, ZFP36, ISG20, а также ряде других, определяющих активность VDR-зависимых белков в интерферон-зависимой противовирусной защите организма. Белок E3 убиквитин лигаза ISG15 запускает продукцию интерферонов, степень выраженности реакции зависит от концентрации витамина A и присутствия Zn²⁺. Антивирусный белок-1 ZAP способствует удалению белковой защиты вирусной РНК, кофактором в этих реакциях выступает Zn²⁺. Белок-активатор распада мРНК ZFP36 подавляет синтез ФНО-альфа в интерферон-индуцированных макрофагах при наличии также Zn²⁺. Таким образом, белки и микронутриенты, такие как цинк, магний, марганец, кальций, железо, селен, витамины A и PP, играют значимую роль в ингибировании различных стадий жизненного цикла одноцепочечных РНК-вирусов. Недостаточность нутриентов снижает активность соответствующих белков, ухудшая эффек-

тивность интерфероновой противовирусной защиты. В этой связи применение препаратов витамина D в сочетании с микронутриентами является патогенетически обоснованным [1, 21–23].

В работах отечественных ученых также показана связь между уровнем обеспеченности организма витамином D и синтезом антимикробных пептидов (дефензинов и кателицидина). В работах И. Н. Захаровой [2, 18] приводятся результаты, свидетельствующие о прямом влиянии оптимального уровня витамина D на продукцию β -дефензинов (HBD-1-3), что определяет снижение заболеваний. Среди механизмов воздействия витамина D – его способность индуцировать экспрессию антимикробных пептидов (HBD-2 и LL-37). В промоторной части генов, кодирующих синтез дефензинов и кателицидина – DEF₄A и CAMP соответственно, имеются рецепторы витамина D. Взаимодействие витамина D с VDR-промотором генов DEF₄A и CAMP определяет индукцию синтеза HBD-2 и кателицидина (LL-37) [22–23].

В клинической практике увеличение частоты случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) наблюдается как у новорожденных, так и у детей старшего возраста с недостаточным уровнем витамина D [24]. Некоторые исследования, проведенные в США, показывают, что новорожденные с низким уровнем сывороточного витамина D более подвержены случаям острых назофарингитов, инфекциям нижних дыхательных путей и РС-ассоциированным бронхолитов [24]. Кроме того, снижение риска инфекций нижних дыхательных путей в течение первых 3 лет жизни выявлено у тех детей, матери которых во 2-м триместре беременности имели более высокий уровень 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови [6, 24].

Значительно меньше исследований посвящено изучению взаимосвязи уровня 25-ОН-витамина D с тяжестью заболевания ОРВИ. При оценке состояния детей младше 2 лет с клиникой ОРВИ, подтвержденной выделением вирусов из мазков со слизистых носа, по таким критериям, как гиперемия зева, температура, кашель, одышка, потребность в интенсивной терапии, было отмечено, что частота внутривенной инфузии, реанимационных мероприятий, искусственной вентилиции легких и применения антибиотикотерапии была значительно выше в группе детей с выявленным дефицитом витамина D (< 30 мг/мл) по сравнению с детьми с достаточным содержанием 25-ОН-витамина D в сыворотке крови [25, 30].

Убедительные доказательства влияния витамина D на снижение риска заболевания вирусной респираторной инфекцией получены в проспективных исследованиях профилактического назначения витамина D [14–17, 25, 28]. Имеются данные о связи дефицита витамина D с развитием заболеваний, ассоциированных с вирусом гриппа типа А. Доказано, что дети, получающие добавки витамина D, имеют в 2 раза меньший риск заболеть гриппом по сравнению с детьми, не получающими препараты витамина D: 10 % и 19 % соответственно ($p = 0,04$) [16, 22]. Добавка витамина D была безопасной, в целом защищала от острой инфекции дыхательных путей, наибольшую пользу получили пациенты с выраженным дефицитом витамина D [25].

В России также была исследована взаимосвязь между обеспеченностью детей раннего возраста витамином D и частотой ОРВИ. Наибольшая частота встречаемости витамин D-дефицитных состояний наблю-

дается на 3-м году жизни ребенка. Так, кратность ОРВИ в группе детей с низкой обеспеченностью витамином D была более чем в 5 раз выше, чем у детей с достаточным уровнем его содержания [18]. Это можно объяснить ранней отменой его профилактического приема и отсутствием дальнейшей профилактики витамином D после первого года жизни.

Собраны фундаментальные исследования, посвященные антимикробной функции витамина D, в которых также отмечено, что снижение уровня 25(ОН)D способствует нарушению иммунитета и стимуляции избыточного воспаления [21]. Такое влияние обеспеченности 25(ОН)D у детей на риск развития заболеваний связано не только с текущим уровнем витамина D, но и с внутриутробной его обеспеченностью [28]. Витамин D может регулировать как приобретенные, так и врожденные иммунные реакции на границе плода и матери и функционировать в качестве внутриклеточного регулятора в трофобластах, обеспечивая новый механизм активации врожденных иммунных реакций в плаценте [16]. 1,25-дигидроксивитамин D уменьшает выраженность бактериальных инфекций, индуцируя кателицидин в тканях, включая клетки матери и плода плаценты. Достаточное количество витамина D может повышать уровень его рецептора для производства антимикробных пептидов через путь, подобный толлин-рецепторам, тогда как дефицит витамина D может повышать восприимчивость к инфекции, нарушая таким же образом индукцию антимикробных пептидов [16, 24].

Таким образом, все больше убедительных доказательств в отношении регуляции врожденного иммунитета, обусловленного изменением экспрессии генов, кодирующих внутриклеточный синтез антимикробных пептидов под влиянием кальцидиола, что клинически определяет увеличение резистентности к инфекционным заболеваниям. Сложно переоценить роль витамина D, а следовательно, и его профилактическое использование для поддержания достаточного уровня 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови и коррекции дефицитных состояний как у детей, так и у взрослых [1–3, 7, 10, 14, 22].

В ряде исследований сделан акцент на новом показании для приема витамина D – профилактике острой инфекции дыхательных путей. Предпочтительным является использование ежедневных, еженедельных добавок витамина D в сравнении с болюсными приемами. Витамин D₃ (холекальциферол) для профилактики и предотвращения прогрессирования респираторно-вирусных инфекций следует применять на постоянной основе в профилактических дозах (000 1–2 000 МЕ/сутки). Результаты исследований подтверждают необходимость внедрения мер общественного здравоохранения, таких как обогащение пищевых продуктов для улучшения статуса витамина D, особенно в условиях распространения дефицита витамина D во всех возрастных группах, в том числе у детей и подростков [5, 25, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достаточная обеспеченность витамином D оказывает положительное влияние как на первичный, так и на вторичный иммунитет, способствуя тем самым повышению эффективности противовирусной защиты организма. Витамин D активизирует различ-

ные механизмы противовирусного иммунитета: увеличивает экспрессию кателицидина, дефенсина, интерферона-альфа, противовирусных микроРНК, повышает уровень рецептора витамина D для производства антимикробных пептидов.

В условиях высокой распространенности недостаточности витамина D во всех возрастных группах, в том числе у детей и подростков, требуется своевременная диагностика его недостаточности и коррекция с целью профилактики респираторных заболеваний. Принципиальное значение имеют два фактора: ре-

жим приема препарата и исходный уровень активного метаболита витамина D. Защитные эффекты витамина D наиболее выражены при ежедневном или еженедельном режиме приема во всех возрастных группах, а нежелательные явления при его приеме крайне редки. В этой связи оптимизация профилактических программ компенсации недостаточности и дефицита витамина D у детей является перспективным направлением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долбня С. В., Курьянинова В. А., Абрамская Л. М. и др. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 2. Некальциемические эффекты витамина D // Вестник молодого ученого. 2015. Т. 11, № 4. С. 24–34.
2. Захарова И. Н., Яблочкова С. В., Дмитриева Ю. А. Известные и неизвестные факты о витамине D // Вопросы современной педиатрии. 2013. № 12 (2). С. 26–31.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D – смена парадигмы / под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2017. 576 с.
4. Захарова И. Н., Мальцев С. В., Боровик Т. Э. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 1. С. 62–67.
5. Баранов А. А., Тутельян В. А., Мошетова Л. К. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ. 2018. 96 с.
6. Ходченко Е. В., Гирш Я. В. Уровень витамина D у детей первых лет жизни в зависимости от приема его во время беременности // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: сб. материалов V Всерос. науч.-практич. конф. 2020. Surgut. С. 261–267.
7. Древал А. В., Крюкова И. В., Барсуков И. А., Тевосян Л. Х. Внекостные эффекты витамина D: обзор литературы // РМЖ. 2017. № 1. С. 53–56.
8. Holick M. F. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application // Ann Epidemiol. 2009. Vol. 19, Is. 2. P. 73–78.
9. Maxwell C. S., Wood R. J. Update on Vitamin D and Type 2 Diabetes // Nutr Rev. 2011. Vol. 69, Is. 5. P. 291–295.
10. Костромин А. В., Панова Л. Д., Малиевский В. А., Кривкина Н. Н., Ярукова Е. В., Акульшина А. Н., Шамсутдинова А. Э. Современные данные о влиянии витамина D на иммунитет и роль в профилактике острых респираторных инфекций // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 5. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_41258219_79354989.pdf (дата обращения: 03.10.2021).
11. Карпова Е. П., Тулулов Д. А. О роли различных этиологических факторов в развитии хронической патологии носоглотки у детей // Лечащий врач. 2013. № 1. С. 26–30.
12. Ходченко Е. В., Гирш Я. В. Обеспеченность витамином D и патология лимфоглоточного кольца у детей, проживающих на территории Краснодарского края // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 339–340.
13. Eroglu C., Demir F., Erge D. et al. The Relation Between Serum Vitamin D Levels, Viral Infections and Severity of

REFERENCES

1. Dolbnya S. V., Kuryaninova V. A., Abramskaya L. M. et al. Vitamin D and Its Biological Role in the Organism. Report Noncalcemic Effects of Vitamin D // Journal of Young Scientist. 2015. Vol. 11, No. 4. P. 24–34. (In Russian).
2. Zakharova I. N., Yablochkova S. V., Dmitrieva Yu. A. Well-known and Indeterminate Effects of Vitamin D // Current Pediatrics. 2013. No. 12 (2). P. 26–31. (In Russian).
3. Gromova O. A., Torshin I. Yu. Vitamin D – smena paradigm / Ed. Academician of the RAS E. I. Gusev, Prof. I. N. Zakharova. Moscow: TORUS PRESS, 2017. 576 p. (In Russian).
4. Zakharova I. N., Maltsev S. V., Borovik T. E. et al. Results of a Multicenter Research “RODNICHOK” for the Study of Vitamin D Insufficiency in Infants in Russia // Journal “Pediatria” named after G. N. Speransky. 2015. Vol. 94, No. 1. P. 62–67. (In Russian).
5. Baranov A. A., Tutelyan V. A., Moshetova L. K. Natsionalnaia programma “Nedostatochnost vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii”. Moscow: Pediatr. 2018. 96 p. (In Russian).
6. Khodchenko E. V., Girsh Ya. V. Vitamin D Level in Children of the First Years of Life, Depending of Its Intake During Pregnancy // Fundamentalnye i prikladnye problemy zdorovesberezeniia cheloveka na Severe: Proceedings of the V All-Russian Research-to-Practice Conference. 2020. Surgut. P. 261–267. (In Russian).
7. Dreval A. V., Kryukova I. V., Barsukov I. A., Tevosyan L. Kh. Extra-Osseous Effects of Vitamin D (a Review) // RMJ. 2017. No. 1. P. 53–56. (In Russian).
8. Holick M. F. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application // Ann Epidemiol. 2009. Vol. 19, Is. 2. P. 73–78.
9. Maxwell C. S., Wood R. J. Update on Vitamin D and Type 2 Diabetes // Nutr Rev. 2011. Vol. 69, Is. 5. P. 291–295.
10. Kostromin A. V., Panova L. D., Malievsky V. A., Kryvkina N. N., Yarukova E. V., Akulshina A. N., Shamsutdinova A. E. Modern Data About the Influence of Vitamin D on Immunity and Its Role in Prevention of Acute Respiratory Infections // Modern Problems of Science and Education. 2019. No. 5. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_41258219_79354989.pdf (accessed: 03.10.2021). (In Russian).
11. Karpova E. P., Tulupov D. A. On the Meaning of Different Etiological Factors in the Development of Chronic Pathology of Nasopharynx in Children // Lechaschi Vrach Journal. 2013. No. 1. P. 26–30. (In Russian).
12. Khodchenko E. V., Girsh Ya. V. Obespechennost vitaminom D i patologiiia limfoglotochnogo koltsa u detei, prozhivaiushchikh na territorii Krasnoarskogo kraia // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020. Vol. 65, No. 4. P. 339–340. (In Russian).

- Attacks in Children with Recurrent Wheezing // *Allergol Immunopathol.* 2019. Vol. 47, Is. 6. P. 591–597.
14. 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, Is. 4. P. 1061–1094.
 15. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 96, Is. 7. P. 1911–1930.
 16. Sundaram M. E., Coleman L. A. Vitamin D and Influenza // *Adv Nutr.* 2012. Vol. 3, Is. 4. P. 517–525.
 17. Gysin D. V., Dao D., Gysin C. M. et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, Is. 9. P. e0162996.
 18. Захарова И. Н., Климов Л. Я., Мальцев С. В. и др. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности // *Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского.* 2017. № 96 (5). С. 66–73.
 19. Hilger J., Friedel A., Herr R. et al. A Systematic Review of Vitamin D Status in Populations Worldwide // *Brit J Nutr.* 2014. Vol. 111, Is. 1. P. 23–45.
 20. Korf H., Decallonne B., Mathieu C. Vitamin D for Infections // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014. Vol. 21, Is. 6. P. 431–436.
 21. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of Inflammatory and Immune Responses by Vitamin D // *J Autoimmun.* 2017. Vol. 85. P. 78–97.
 22. Looman K. I. M., Jansen M. A. E., Voortman T. et al. The Role of Vitamin D on Circulating Memory T Cells in Children: The Generation R Study // *Pediatr Allergy Immunol.* 2017. Vol. 28, Is. 6. P. 579–587.
 23. Charan J., Goyal J. P., Saxena D., Yadav P. Vitamin D for Prevention of Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Pharmacol Pharmacother.* 2012. Vol. 3, Is. 4. P. 300–303.
 24. Ziegler E. E., Nelson S. E., Jeter J. M. Vitamin D Supplementation of Breastfed Infants: A Randomized Dose-Response Trial // *Pediatr Res.* 2014. Vol. 76, No. 2. P. 177–183.
 25. Martineau A. R., Jolliffe D. A., Hooper R. L. et al. Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data // *BMJ.* 2017. Vol. 356, Is. 8093. P. i6583.
 26. Hewison M. Vitamin D and Immune Function: An Overview // *Proc Nutr Soc.* 2012. Vol. 71, Is. 1. P. 50–61.
 27. Вербовой А. Ф., Долгих Ю. А., Вербовая Н. И. Многоликий витамин D // *Фарматека.* 2020. № 4. URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Mnogolikii-vitamin-D.html> (дата обращения: 03.10.2021).
 28. Bergman P., Lindh A. U., Björkhem-Bergman L., Lindh J. D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, Is. 6. P. e65835.
 29. Громова О. А., Торшин И. Ю., Учайкин В. Ф., Лиманова О. А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, противовирусного и общего противоинфекционного иммунитета // *Инфекционные болезни.* 2014. Т. 12, № 4. С. 65–74.
 30. Munns C. F., Shaw N., Kiely M. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 101, Is. 2. P. 394–415.
 13. Eroglu C., Demir F., Erge D. et al. The Relation Between Serum Vitamin D Levels, Viral Infections and Severity of Attacks in Children with Recurrent Wheezing // *Allergol Immunopathol.* 2019. Vol. 47, Is. 6. P. 591–597.
 14. 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, Is. 4. P. 1061–1094.
 15. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 96, Is. 7. P. 1911–1930.
 16. Sundaram M. E., Coleman L. A. Vitamin D and Influenza // *Adv Nutr.* 2012. Vol. 3, Is. 4. P. 517–525.
 17. Gysin D. V., Dao D., Gysin C. M. et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, Is. 9. P. e0162996.
 18. Zakharova I. N., Klimov L. Ya., Maltsev S. V. et al. Prophylaxis and Correction of Vitamin D Deficiency in Early Childhood: Efficiency and Safety Balance // *Journal "Pediatria" named after G. N. Speransky.* 2017. No. 96 (5). P. 66–73. (In Russian).
 19. Hilger J., Friedel A., Herr R. et al. A Systematic Review of Vitamin D Status in Populations Worldwide // *Brit J Nutr.* 2014. Vol. 111, Is. 1. P. 23–45.
 20. Korf H., Decallonne B., Mathieu C. Vitamin D for Infections // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014. Vol. 21, Is. 6. P. 431–436.
 21. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of Inflammatory and Immune Responses by Vitamin D // *J Autoimmun.* 2017. Vol. 85. P. 78–97.
 22. Looman K. I. M., Jansen M. A. E., Voortman T. et al. The Role of Vitamin D on Circulating Memory T Cells in Children: The Generation R Study // *Pediatr Allergy Immunol.* 2017. Vol. 28, Is. 6. P. 579–587.
 23. Charan J., Goyal J. P., Saxena D., Yadav P. Vitamin D for Prevention of Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Pharmacol Pharmacother.* 2012. Vol. 3, Is. 4. P. 300–303.
 24. Ziegler E. E., Nelson S. E., Jeter J. M. Vitamin D Supplementation of Breastfed Infants: A Randomized Dose-Response Trial // *Pediatr Res.* 2014. Vol. 76, No. 2. P. 177–183.
 25. Martineau A. R., Jolliffe D. A., Hooper R. L. et al. Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data // *BMJ.* 2017. Vol. 356, Is. 8093. P. i6583.
 26. Hewison M. Vitamin D and Immune Function: An Overview // *Proc Nutr Soc.* 2012. Vol. 71, Is. 1. P. 50–61.
 27. Verbovoy A. F., Dolgikh Yu. A., Verbovaya N. I. The Many Faces of Vitamin D // *Farmateka.* 2020. No. 4. URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Mnogolikii-vitamin-D.html> (accessed: 03.10.2021). (In Russian).
 28. Bergman P., Lindh A. U., Björkhem-Bergman L., Lindh J. D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, Is. 6. P. e65835.
 29. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Uchaikin V. F., Limanova O. A. The Role of Vitamin D in Support of Anti-Tuberculosis, Antiviral and General Anti-Infection Immunity // *Infectious Diseases.* 2014. Vol. 12, No. 4. P. 65–74. (In Russian).
 30. Munns C. F., Shaw N., Kiely M. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 101, Is. 2. P. 394–415.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ходченко Елена Валерьевна – аспирант кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: elena-khodchenko@rambler.ru

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

E-mail: prof.girsh@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Khodchenko – Postgraduate, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: elena-khodchenko@rambler.ru

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

E-mail: prof.girsh@yandex.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ И МОНИТОРИНГА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

А. А. Подкорытов, В. В. Мещеряков, В. В. Кирсанов

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – обобщить и систематизировать современные подходы к оценке и мониторингу уровня контроля бронхиальной астмы у детей. **Материал и методы.** Проанализированы научные публикации зарубежных и отечественных авторов, в том числе обзоры рандомизированных контролируемых исследований, в базах данных PubMed, Cyberleninka, eLibrary, Google Scholar и др. Глубина поиска – 10 лет. Информационный поиск проведен по следующим ключевым словам: бронхиальная астма, уровень контроля бронхиальной астмы, мониторинг бронхиальной астмы, дети. **Результаты.** Мониторинг бронхиальной астмы способствует повышению качества лечебно-диагностических подходов, позволяет объективизировать оценку тяжести болезни, установить показания для отмены, продолжения или изменения базисной терапии, что доказывает необходимость ежедневного контроля бронхиальной астмы у детей, в том числе дистанционного.

Ключевые слова: бронхиальная астма, уровень контроля бронхиальной астмы, мониторинг бронхиальной астмы, дети.

Шифр специальности: 14.01.08 Педиатрия.

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

ВВЕДЕНИЕ

В конце 90-х годов XX века в Западной Европе и США было проведено несколько крупных фармако-эпидемиологических исследований пациентов с бронхиальной астмой (БА). Результаты этих исследований позволяют выяснить, насколько эффективно решаются проблемы диагностики и фармакотерапии этого заболевания на практике, оценить количественные и качественные показатели реальных медицинских предписаний, а также проанализировать их действенность, получить представление об усредненных показателях контроля над астмой и определить комплаентность пациентов к лечению в целом [1].

Современные представления о БА включают такие понятия, как причинная гетерогенность (в детском возрасте – преимущественно аллергической природы), хроническое воспаление слизистой бронхиального дерева с его гиперреактивностью, рецидивирующее течение, обратимая бронхиальная обструкция с наличием таких респираторных симптомов, как кашель, диспноэ, хрипы в легких [2–3].

По официальной статистике во всем мире зарегистрировано около 300 млн пациентов с диагнозом БА [1]. Результаты эпидемиологических исследований в Российской Федерации выявили высокий уровень

MODERN METHODS FOR BRONCHIAL ASTHMA CONTROL AND MONITORING IN CHILDREN

A. A. Podkorytov, V. V. Meshcheryakov, V. V. Kirsanov

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to generalize and systemize the modern approaches to assess and monitor the level of bronchial asthma control in children. **Material and methods.** In the course of the study, the scientific publications of foreign and Russian authors, including reviews of randomized controlled studies, were analyzed in such databases as PubMed, Cyberleninka, eLibrary, Google Scholar, etc. The search depth was 10 years. The search was carried out using the following keywords: bronchial asthma, level of control of bronchial asthma, monitoring of bronchial asthma, children. **Results.** Monitoring of bronchial asthma can improve the quality of therapeutic and diagnostic approaches, makes it possible to objectify the severity of the disease, and to establish the reasons for withdrawal, continuation or modification of basic therapy, which substantiates the necessity of daily control of bronchial asthma, including remote control.

Keywords: bronchial asthma, the control level of bronchial asthma, monitoring of bronchial asthma, children.

Code: 14.01.08 Pediatrics.

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

распространенности БА (у 6,9 % детей, и до 10 % – у детей и подростков) [2]. В большинстве случаев назначение стандартной базисной терапии приводит к достижению контролируемого состояния, однако 20–30 % пациентов с трудом удается подобрать оптимальную терапию для его поддержания. Это особенно касается отдельных фенотипов БА – тяжелой атопической астмы, БА в сочетании с ожирением, анамнезом курильщика, с фиксированной бронхиальной обструкцией и др. Не стоит списывать со счетов и то, что пациенты могут быть невосприимчивы к традиционным методам лечения [2].

В связи с современной эпидемиологической ситуацией, невозможностью адекватного контроля БА у детей, проживающих в отдаленных районах, необходимо разрабатывать методы, позволяющие своевременно дистанционно реагировать на изменения течения этого заболевания.

Современная классификация БА включает обязательную оценку уровня контроля, поскольку последний отражает эффективность проводимой базисной терапии, а значит, качество оказания медицинской помощи [1–3]. Поэтому и при формулировке диагноза, наряду со степенью тяжести заболевания, следует обязательно указывать отдельным пунктом уровень контроля БА (первый определяет объем базисной терапии, второй характеризует ее эффективность). В связи с этим актуален вопрос выбора врачом оптимального метода определения уровня контроля БА из числа известных, а также разработки новых методов. Прежде всего, это требует систематизации современных подходов к диагностике уровня контроля в педиатрической практике, а также их критического анализа.

Цель – обобщить и систематизировать современные подходы к оценке и мониторингу уровня контроля бронхиальной астмы у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы научные публикации зарубежных и отечественных авторов, в том числе обзоры рандомизированных контролируемых исследований, в базах данных PubMed, Cyberleninka, eLibrary, Google

Scholar и др. Глубина поиска – 10 лет. Информационный поиск проведен по следующим ключевым словам: бронхиальная астма, уровень контроля бронхиальной астмы, мониторинг бронхиальной астмы, дети.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно концепции и рекомендациям Глобальной инициативы по астме GINA (Global Initiative for Asthma) цель лечения БА – уменьшение числа и тяжести ее обострений, а в идеале – достижение (независимо от степени тяжести заболевания) стойкой клинико-фармакологической ремиссии, т. е. контролируемого состояния, а также высокого качества жизни [1].

Наиболее значимыми в профилактике обострений БА в повседневной клинической практике являются: продвижение адекватного для конкретного пациента базисного лечения, достижение максимального комплаенса с больным ребенком и его родителями, систематическое медицинское наблюдение за состоянием пациента и оперативное направление к врачу-специалисту (пульмонологу/аллергологу) в случае обострения [2, 3].

Используемые в клинической практике методы оценки уровня контроля БА можно разделить на клинические (анализ врачом совокупности наиболее значимых клинических критериев контроля, самооценка пациентом уровня контроля при использовании стандартизированных опросников) и функциональные (спирометрия, бодиплетизмография, метод прерывания потока, импульсная осциллометрия, пикфлоуметрия, компьютерная бронхофонография, измерение уровня метаболитов выдыхаемого воздуха – биомаркеров аллергического воспаления в дыхательных путях и др.) [4].

Клинико-анамнестические методы оценки контроля БА у детей. Градация пациентов по уровню контроля над заболеванием основана на представленных в GINA [1] в виде таблицы объективных критериях, определяемых врачом на основе клинических симптомов, устанавливаемых по данным анамнеза (табл.). Этот подход рекомендован также и для применения в отечественной практике [2, 3].

Таблица

Клиническая оценка контроля БА у детей [1]

Симптомы БА		Уровни контроля БА		
		Полный	Частичный	Отсутствует
Симптомы, возникающие в дневное время, продолжительностью больше нескольких минут и чаще чем 2 раза в неделю. Для детей до 6 лет – чаще чем 1 раз в неделю	Да ☐ Нет ☐	Нет симптомов	1–2 из перечисленных симптомов	3–4 из перечисленных симптомов
Ограничение активности вследствие астмы. Для детей до 6 лет – играет, бегает меньше в сравнении с другими детьми; быстро устает от ходьбы/игры	Да ☐ Нет ☐			
Необходимость использования бронходилататоров чаще чем 2 раза в неделю. Для детей до 6 лет – чаще чем 1 раз в неделю	Да ☐ Нет ☐			
Ночные пробуждения или ночной кашель, обусловленные астмой	Да ☐ Нет ☐			

Среди методов самооценки уровня контроля следует выделить три применяемых в педиатрической практике валидизированных опросника.

Контрольный тест на астму (Asthma Control Test – ACT) – тест, разработанный в двух вариантах в зависимости от возраста специально для выделения из всей когорты больных пациентов с плохо контролируемой астмой. Вариант для детей от 4 до 11 лет (The Childhood Asthma Control Test – C-ACT) включает 7 вопросов. На первые четыре вопроса ребенок должен ответить самостоятельно. Если возникают трудности с прочтением вопроса, родителям необходимо зачитать вопрос ребенку, чтобы он ответил на него. На 5–7-й вопрос родители должны ответить самостоятельно, причем ответы ребенка на предыдущие вопросы не должны на них влиять. Стоит заметить, что неправильных ответов в этом тесте нет. В результате прохождения теста итоговый результат зависит от набранных баллов, причем максимально возможно набрать 27 баллов. При результате от 0 до 11 баллов симптомы астмы контролируются плохо, от 12 до 19 – недостаточно хорошо, 20 и более баллов – очень хорошо.

Для детей с 12 лет и взрослых используют версию АСТ из 5 вопросов, на которые должен отвечать сам ребенок; ответ на каждый вопрос ранжируется от 1 до 5 баллов с результатом в сумме от 5 до 25 баллов. Симптомы астмы контролируются при сумме до 15 баллов плохо, от 15 до 19 – недостаточно хорошо, от 20 до 24 – очень хорошо, при результате 25 баллов астма имеет максимальный уровень контроля [2, 5].

Согласно пилотному исследованию АСТ показал хороший уровень надежности и высокую корреляцию с оценкой уровня контроля БА врачом-специалистом (уровень согласованности заключения 71–78 %) [5].

Опросник по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire-5 – ACQ-5) применим у детей с 12 лет и взрослых, это лист с перечнем симптомов БА, включающий 5 вопросов, ответы на которые ранжируются от 0 до 6 (0 – хороший контроль, 6 – плохой контроль). Балльная оценка всех вопросов суммируется, а затем делится на 5 для вычисления среднего значения уровня контроля по всем 5 симптомам: при значении полученного результата $< 0,75$ документируется хороший контроль БА, $0,75–1,5$ – частичный, $> 1,5$ – неконтролируемое течение заболевания. Данный диагностический инструмент был изучен в проспективном (в течение 9 недель) исследовании на 50 взрослых пациентах с БА и показал высокий уровень воспроизводимости и динамики уровня контроля над заболеванием в ответ на противоастматическую базисную терапию. Отмечен также высокий уровень валидности опросника и для оценки качества жизни больных астмой по сравнению с аналогами [6].

Тест для оценки респираторных симптомов и контроля БА у детей (TEST for Respiratory and Asthma Control in Kids – TRACK). Критериями включения в группу для проведения TRACK-теста являются: возраст больного менее 5 лет; не менее двух эпизодов одышки, свистящих хрипов или кашля продолжительностью не менее 24 ч; назначение бронхолитиков (β -агонисты, холинолитики или их комбинация) для скорой или неотложной терапии; подтвержденный диагноз БА. Опросник включает пять вопросов с оценкой за каждый от 0 до 20 баллов. Общее количество баллов суммируется, и если итоговое значение состав-

ляет менее 80 баллов, считается, что астма контролируется недостаточно хорошо [7, 8].

Описанные методы самооценки контроля БА просты в применении и удобны для дистанционного контроля заболевания (например, с использованием интернета). Однако их следует рассматривать как скрининговые тесты для предварительной оценки уровня контроля в домашних условиях, поскольку субъективный фактор не может не влиять на результаты самооценки [4, 5, 8]. Поэтому важной является оценка врачом уровня контроля по его объективным критериям. Опираясь на результаты опросника, врач уточняет уровень контроля БА на основе представленных в таблице объективных критериев для включения этого показателя в структуру клинического диагноза и определения адекватной тактики базисной терапии.

Функциональные методы оценки уровня контроля БА у детей. Указанные выше клинические подходы очень удобны для повседневного мониторинга в амбулаторных условиях в первичном звене здравоохранения, однако они не учитывают функциональный диагноз, поскольку объективно не отражают проходимость бронхиального дерева, его гиперреактивность и обратимость бронхиальной обструкции. Данные показатели важны для более точной оценки уровня контроля и используются уже на уровне специализированной медицинской помощи (врачом-пульмонологом и аллергологом-иммунологом) [2, 3, 9].

Исследование функций внешнего дыхания (ФВД) позволяет установить функциональный диагноз. Наиболее важной с точки зрения контроля БА является функциональная диагностика скрытой бронхиальной обструкции при отсутствии явных внешних (кашель, одышка, дистанционные хрипы) и физических (жесткое дыхание, сухие хрипы) ее признаков [9, 10].

Спирометрия – метод регистрации динамики легочных объемов в процессе естественного дыхания и при выполнении теста с форсированным выдохом. Среди многочисленных спирометрических показателей при БА наиболее важным является объем форсированного выдоха за его первую секунду (ОФВ1) – интегральный показатель бронхиальной проходимости, определение которого связано с необходимостью выполнения форсированного выдоха, что доступно лишь детям начиная с 5-летнего возраста. Соответствующая норме бронхиальная проходимость должна составлять не менее 80 % от среднестатистического ОФВ1 для детей данного возраста, пола и роста. Недостатками метода являются указанные возрастные ограничения и невозможность определения внутригрудного объема газа (ВГО) и остаточного объема легких (ООЛ) [9–11].

Бодиплетизмография основывается на взаимосвязи между объемом (V) и давлением (P) при изотермальных условиях фиксированного количества газа, т. е. на законе Бойля – Мариотта ($P \times V = \text{const}$). Поэтому в дополнение к определяемым спирометрией легочным объемам появляется возможность расчета ВГО и ООЛ, увеличение которых напрямую связано с наличием бронхиальной обструкции, в том числе скрытой. Ограничением метода является возраст ребенка (используется у детей старше 5 лет) и клаустрофобия у пациента [12, 13].

Метод прерывания потока (resistance by the interrupter technique – Rint) выполняется при спокойном дыхании, не требует форсированного выдо-

ха, поэтому применим уже с 2–4 лет. Метод основан на измерении сопротивления дыхательных путей (R , кПа/л/сек) во время кратковременного (на 0,1 сек) перекрытия воздушного потока при спокойном дыхании (на вдохе и выдохе). Показатель R тесно коррелирует с ОФВ1, поэтому используется для диагностики бронхиальной обструкции, в первую очередь скрытой [10, 14].

Импульсная осциллометрия (ИОМ) основана на измерении параметров осцилляционного сопротивления в дыхательных путях при спокойном дыхании и наложении на спонтанное дыхание внешних форсированных осцилляций в диапазоне частот 5–35 Гц. При этом регистрируются общее дыхательное сопротивление: дыхательный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц и его резистивный компонент при частоте осцилляций 5 и 20 Гц. Указанные показатели тесно коррелируют с ОФВ1 и отражают проходимость дыхательных путей в целом [15, 16].

Компьютерная бронхофонография (КБФГ) основана на регистрации дыхательных шумов при спокойном дыхании с анализом их амплитудно-частотных характеристик в диапазоне 200–12 600 Гц. Основным показателем, характеризующим бронхиальную проходимость, служит акустическая работа дыхания в высокочастотном спектре (АКРД, мкДж), увеличение которой больше чем на 0,2 мкДж, независимо от возраста испытуемого, характеризует наличие бронхиальной обструкции. Ограничением метода является необходимость полного отсутствия внешних посторонних звуков, в том числе и со стороны пациента [17, 18].

Пикфлоуметрия (ПФМ) осуществляется с помощью портативного аппарата – пикфлоуметра, – позволяющего регистрировать единственный показатель проходимости дыхательных путей – пиковую скорость выдоха (ПСВ, л/мин). Достоинством метода служит его портативность и простота применения, поэтому ПФМ рекомендуется для ежедневного мониторинга бронхиальной проходимости в домашних условиях (обычно утром и вечером), в том числе для самооценки уровня контроля БА. Заполненный пациентом дневник ПФМ врач анализирует для оценки уровня контроля БА и принятия решения о сохранении базисной терапии в прежнем объеме или ее коррекции. Анализ дневника ПФМ позволяет рассчитать и такие производные показатели, как суточная и недельная вариабельность ПСВ, характеризующие лабильность бронхиального тонуса, что даже при соответствующих среднестатистической норме показателях ПСВ позволяет диагностировать нестабильное состояние бронхоторного тонуса, а значит, и недостаточный контроль над заболеванием [9, 10].

Таким образом, методы исследования ФВД позволяют объективизировать оценку контроля БА. Методы Rint, ИОМ и КБФГ не требуют выполнения форсированных дыхательных маневров, поэтому более адаптированы для детей младше 5 лет, а КБФГ с успехом применяется даже у новорожденных [9, 10, 19]. К сожалению, в настоящее время в базовых документах по БА у детей отсутствуют алгоритмы, предусматривающие одновременный учет клинических и функциональных критериев контроля БА в их взаимосвязи [1–3]. Практика диктует такую необходимость хотя бы потому, что в ряде случаев у больных с наличием всех клинических критериев контролируемой астмы (по данным исследования ФВД) документируется нестабильное

состояние: имеет место скрытая бронхообструкция и/или ее обратимость. Имеются единичные публикации, в которых авторы рекомендуют при оценке уровня контроля учитывать одновременно результаты самооценки по данным валидизированных опросников, а также данные исследования ФВД [20].

Функциональные респираторные тесты (ФРТ) в определении уровня контроля БА. Все респираторные тесты подразделяют на 2 группы: бронходилатационные (БДТ) и бронхопровокационные (БПТ). Первые используют для диагностики наличия и степени обратимости бронхиальной обструкции (ОБО), вторые – для установления гиперреактивности бронхиального дерева (ГБД). Потребность выполнения ФРТ связана с тем, что регистрация исходного уровня бронхиальной проходимости может оказаться недостаточной для суждения о состоянии бронхоторного тонуса, поскольку его абсолютное значение, независимо от метода исследования, соотносится со среднестатистической нормой в виде референсных значений. Поэтому вводится понятие «индивидуальной нормы» – лучшего для конкретного пациента показателя за определенный промежуток времени [9, 10, 21]. В связи с этим у врача возникает сложность соотнесения конкретного результата со значением «индивидуальной нормы», а значит, и оценки результатов исследования бронхиальной проходимости по абсолютным показателям. Во-вторых, ОБО и ГБР являются важными патогенетическими критериями БА [1, 2], следовательно, должны иметь и клиническую интерпретацию, в том числе для определения уровня контроля БА.

ОБО – функциональный показатель полного (до уровня среднестатистической нормы) или частичного восстановления бронхиальной проходимости под влиянием бронхолитика. Тест стандартизирован для спирометрии и считается положительным в случае увеличения ОФВ1 после ингаляции 200 мкг сальбутамола на 12 % и более по отношению к среднестатистической норме для данного возраста, пола и роста и не менее чем на 200 мл/сек в абсолютном значении [9, 10, 21].

Недостаточно исследованы особенности анализа БДТ различными методами, в частности оценка порогового значения ОБО. Особенно это актуально для наиболее адаптированных для детей методов, выполняемых при спокойном дыхании. Параллельное исследование ОБО методами спирометрии и ПФМ показало соответствие пороговых значений обратимости по динамике ОФВ1 и ПСВ после ингаляции бронхолитика (12 % прироста). Также установлено, что 12 % прироста ОФВ1 соответствует снижению уровня АКРД в высокочастотном спектре (в отличие от увеличения ОВФ1) на 50 %. Последний уровень и принят за пороговый для исследования ОБО методом КБФГ [22].

В настоящее время считается, что показанием к проведению БДТ служит наличие признаков скрытой бронхиальной обструкции. При выполнении спирометрии это ОВФ1, составляющий менее 80 % от среднестатистической нормы [9–11]. Однако у определенной части пациентов с БА при соответствующих среднестатистической норме исходных показателях бронхиальной проходимости документируется наличие ОБО, при этом у здоровых детей при тех же исходных данных во всех случаях регистрируется отрицательный результат БДТ [22, 23]. Поэтому наличие ОБО даже при

исходных «нормальных» значениях бронхиальной проходимости и отсутствии клинических симптомов БА рассматривается как нестабильное, частично не контролируемое состояние, требующее включения в комплекс базисной терапии пролонгированного бронхолитика, т. е. назначения комбинированной базисной терапии [23]. В связи с этим обсуждается вопрос о внедрении такого функционального критерия контролируемого состояния, как отсутствие ОБО, при соответствующих среднестатистической норме исходных показателях бронхиальной проходимости независимо от метода исследования ФВД [22, 23].

Другая разновидность ФРТ – БПТ – применяется для диагностики наличия и степени выраженности ГБД. В педиатрической практике в РФ используется исключительно тест с физической нагрузкой, поскольку вдыхание медиаторов воспаления (метахолин, гистамин) может спровоцировать тяжелую бронхиальную обструкцию [9, 10]. Поскольку ГБД является неотъемлемым для БА патогенетическим феноменом, наличие ее в сочетании со специфическими признаками астмы (атопический анамнез, высокий уровень IgE, связь респираторных симптомов с действием аллергенов и др.) является дополнительным критерием в пользу диагноза БА. Последнее, по данным исследования ФВД, особенно важно при отсутствии признаков скрытой бронхообструкции. Поэтому в качестве основных показаний для проведения БПТ выступают соответствующие среднестатистической норме показатели бронхиальной проходимости. Диагностика ГБД при этом служит одним из критериев наличия патологии дыхательных путей. Установленная ГБД при высокой чувствительности обладает для БА низкой специфичностью, поскольку встречается и при других хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях [9–11, 21]. Важен вопрос о возможности использования результатов БПТ для оценки уровня контроля при БА. Имеются единичные публикации, авторы которых считают наличие ГБД критерием недостаточного контроля [24]. Остается неясным, какова динамика степени ГБД при достижении контролируемого состояния на фоне адекватной базисной терапии, а также каков пороговый уровень ГБД (или ее отсутствия) при достижении контролируемого состояния. Все это требует дальнейших научных исследований по изучению особенностей ГБД на фоне базисного лечения при сопоставлении с описанными выше клинико-анамнестическими и функциональными критериями уровня контроля над заболеванием.

Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) – биомаркер эозинофильного воспаления, уровень этого соединения при атопической БА, которая преобладает в детском возрасте, повышается. При этом доказано его снижение до нормальных значений под влиянием ингаляционной терапии глюкокортикоидами, что позволило ряду авторов считать это одним из критериев контролируемого течения БА при условии клинико-функционального благополучия на фоне базисной терапии [2, 25]. Группой авторов установлено снижение NO во выдыхаемом воздухе и после кратковременного курса ингаляционной бронхолитической (ипраатропиума бромид/фенотерол) и муколитической (амброксол) терапии без применения глюкокортикоидов на фоне купирования бронхообструктивного синдрома у детей с БА [26]. Зависимость от многих факторов (снижается при курении; высокий уровень

при аллергическом воспалении, не связанном с поражением легких; низкий уровень при вирусиндуцированной астме; широкий возрастной диапазон колебаний и т. п.) ограничила широкое внедрение данного метода в практику для оценки уровня контроля [27–29]. В GINA-20 оценка контроля БА этим методом рекомендуется только детям до 5 лет [1]. В свою очередь, Т. И. Елисеева рекомендует использовать FeNO только при сопоставлении с ОФВ1 [25].

Уровень контроля и состояние вегетативной нервной системы. Коллективом авторов на группе из 88 детей с БА установлена связь между уровнем контроля по данным опросников АСТ, ACQ-5 и показателями, характеризующими состояние вегетативной нервной системы, – индексами Кердо и Хильдебрандта. Однако конкретные пороговые уровни этих коэффициентов, характеризующих контролируемое состояние, при этом не приведены [30].

Мониторинг уровня контроля бронхиальной астмы. Ввиду недостаточного уровня контроля над БА у значительной части пациентов повсеместно ведется активный поиск методов его выявления с целью своевременной коррекции базисной терапии для достижения контролируемого состояния. Одним из перспективных и развивающихся инструментов мониторинга БА может стать телемедицина. Наиболее значимым обобщением имеющихся работ по эффективности телемедицины для мониторинга и контроля БА у взрослых можно считать Кокрановский обзор 2011 г., который включал 21 рандомизированное исследование [31]. Результаты этого метаанализа показали, что телемониторинг позволяет снизить число госпитализаций по поводу обострений в случаях тяжелой БА по сравнению с периодическими очными встречами с пациентами. Однако это не повлияло на частоту обращений в отделение неотложной помощи и качество жизни пациентов. На этом основании авторы сделали заключение о необходимости дистанционного мониторинга с использованием регулярно проводимой ПФМ, ежедневного контроля симптомов астмы, в т. ч. ночных, учета потребности в препаратах неотложной помощи, прежде всего в когорте пациентов с тяжелым течением заболевания и высоким риском госпитализации. Определены также перспективы дальнейших исследований по изучению экономической эффективности удаленного мониторинга [31].

В 2019 г. опубликован систематический обзор 22 исследований (медицинские центры США, Великобритании, Австралии, Дании, Нидерландов, Канады, Южной Кореи, Китая, Турции, Тайваня) о влиянии телемедицинского контроля на качество жизни пациентов [32]. Анализу подвергнуты данные 10 281 больного БА, исследована сравнительная эффективность различных методов телемедицины в отдельности и в комбинации (дистанционное ведение, телеконсультации, дистанционные обучение, наблюдение, напоминание) по сравнению с традиционным ведением пациентов. Установлено положительное влияние на качество жизни всех видов удаленного ведения за счет достижения контролируемого состояния пациентов с наибольшим эффектом использования их сочетаний, особенно дистанционного ведения и телеконсультаций [32].

Зарубежный опыт удаленного контроля БА подтверждает необходимость разработки и внедрения дистанционного мониторинга заболевания в России

[33]. Важным условием эффективного мониторинга считается сочетание использования клинических и функциональных инструментов двустороннего контроля БА с обязательным предварительным обучением пациентов самоконтролю в астма-школе [34].

Первый опыт дистанционного мониторинга БА у детей с помощью мобильного чат-бота MedQuizBot в течение 6 месяцев наблюдения показал, что пациенты контрольной группы с традиционным подходом к диспансеризации при этом заболевании оказались менее привержены к терапии, они так и не начали вести дневник ПФМ, реже использовали анкетные методы самоконтроля. В группе, где использовалась дистанционная технология мониторинга, наиболее комплаентными по сравнению с подростками оказались пациенты в возрасте 12 лет и младше [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, достижение и поддержание контроля над БА является основным критерием эффективности базисной терапии. Важным условием достижения контролируемого состояния является мониторинг уровня контроля с использованием клинических и функциональных методов, среди которых наиболее адекватными для самоконтроля в детском возрасте

являются АСТ-тест и пикфлоуметрия. Применение методов самоконтроля для мониторинга БА требует предварительного обучения пациентов и их родителей в астма-школе.

Двусторонний мониторинг астмы должен включать обязательный контроль и со стороны врача как в дистанционном режиме, так и при очных консультациях, которые позволяют дать объективную клиническую и функциональную оценку его уровню. Выбор функциональных методов зависит от возраста пациента, детям младшего возраста следует использовать не требующие выполнения форсированного выдоха методы диагностики скрытого бронхоспазма: КБФГ, импульсную осциллометрию и метод перекрытия потока.

Перспективным следует считать проведение исследований по оценке клинко-функциональной эффективности оперативного дистанционного мониторинга БА у детей. Требуется дальнейших исследований и оценка диагностической значимости результатов бронходилатационного и бронхопровокационного теста для уточнения уровня контроля над БА в педиатрической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишнева Е. А., Намазова-Баранова Л. С., Селимзянова Л. Р., Алексеева А. А., Новик Г. А., Эфендиева К. Е., Левина Ю. Г., Добрынина Е. А. Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2017. № 14 (6). С. 443–458. DOI 10.15690/pf.v14i6.182.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» ; 5-е изд., перераб. и доп. М. : Оригинал-макет, 2017. 160 с.
3. Бронхиальная астма у детей : федер. клинич. рек. М. : Союз педиатров России ; Рос. ассоциация иммунологов и клинич. иммунологов, 2017. 72 с.
4. Евсеева И. П., Захарова Ю. В., Воронцов К. Е. Оценка информативности инструментальных и анкетных методов в определении контроля бронхиальной астмы // Вестник новых мед. технологий. 2013. № 1. С. 132. URL: <https://cyberleninka.ru/article/> (дата обращения: 21.10.2021).
5. Koolen B. B., Pijnenburg M. W. H., Brackel H. J. L. et al. Comparing Global Initiative for Asthma (GINA) Criteria with the Childhood Asthma Control Test (C-ACT) and Asthma Control Test (ACT) // Eur Respir J. 2011. Vol. 38, Is. 3. P. 561–566.
6. Авдеев С. Н. Опросник ACQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой // Пульмонология. 2011. № 2. С. 93–99.
7. Murphy K. R., Zeiger R. S., Kosinski M. et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): A Caregiver-Completed Questionnaire for Preschool-Aged Children // J Allergy Clin Immunology. 2009. Vol. 123, Is. 4. P. 833–839.
8. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K.-H. et al. International Consensus on (ICON) Pediatric Asthma // Allergy. 2012. Vol. 67, Is. 8. P. 976–997.
9. Цыпленкова С. Э., Мизерницкий Ю. Л. Современные возможности функциональной диагностики внешнего дыхания у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 5. С. 14–20.

REFERENCES

1. Vishneva E. A., Namazova-Baranova L. S., Selimzyanova L. R., Alekseeva A. A., Novik G. A., Efendieva K. E., Levina Yu. G., Dobrynina E. A. Surveillance of Children with Bronchial Asthma // Pediatric Pharmacology. 2017. No. 14 (6). P. 443–458. DOI 10.15690/pf.v14i6.182. (In Russian).
2. Natsionalnaia programma «Bronkhialnaia astma u detei. Strategiia lecheniia i profilaktika» ; 5th ed., Rev. ed. Moscow : Original-maket, 2017. 160 p. (In Russian).
3. Bronkhialnaia astma u detei : feder. klinich. rek. Moscow : Soiuz pediatrov Rossii ; Ros. assotsiatsiia immunologov i klinich. immunologov, 2017. 72 p. (In Russian).
4. Evseeva I. P., Zakharova Yu. V., Vorontsov K. E. Information Estimation of Tool and Biographical Methods in Definition of Control of the Bronchial Asthma // Journal of New Medical Technologies. 2013. No. 1. P. 132. URL: <https://cyberleninka.ru/article/> (accessed: 21.10.2021). (In Russian).
5. Koolen B. B., Pijnenburg M. W. H., Brackel H. J. L. et al. Comparing Global Initiative for Asthma (GINA) Criteria with the Childhood Asthma Control Test (C-ACT) and Asthma Control Test (ACT) // Eur Respir J. 2011. Vol. 38, Is. 3. P. 561–566.
6. Avdeev S. N. ACQ Questionnaire as a New Tool for Assessing Control of Asthma // Pulmonologiya. 2011. No. 2. P. 93–99. (In Russian).
7. Murphy K. R., Zeiger R. S., Kosinski M. et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): A Caregiver-Completed Questionnaire for Preschool-Aged Children // J Allergy Clin Immunology. 2009. Vol. 123, Is. 4. P. 833–839.
8. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K.-H. et al. International Consensus on (ICON) Pediatric Asthma // Allergy. 2012. Vol. 67, Is. 8. P. 976–997.
9. Tsyplenkova S. E., Mizernitsky Yu. L. Current Possibilities of Functional Diagnosis of External Respiration in Children // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015. No. 5. P. 14–20. (In Russian).

10. Лукина О. Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков // Практич. пульмонология. 2017. № 4. С. 39–43.
11. Чучалин А. Г., Айсанов З. Р., Чикина С. Ю., Черняк А. В., Калманова Е. Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // Пульмонология. 2014. № 6. С. 11–24.
12. Савушкина О. И., Черняк А. В. Бодиплетизмография: теоретические и клинические аспекты // Медицинский алфавит. 2018. № 2 (23). С. 13–17.
13. Акамбатова А. Х., Мещеряков В. В. Остаточный объем легких в оценке результатов бронхопровокационного и бронходилатационного тестов у детей // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 1. URL: <https://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=925> (дата обращения: 21.10.2021).
14. Малюжинская Н. В., Разваляева А. В., Гарина М. В. и др. Метод измерения сопротивления дыхательных путей у детей дошкольного возраста, основанный на технике кратковременного прерывания потока: применение проб с бронхолитиками // Педиатрич. фармакология. 2011. Т. 8, № 3. С. 38–46.
15. Савушкина О. И., Черняк А. В., Каменева М. Ю. и др. Диагностика обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой с помощью импульсной осциллометрии // Практич. пульмонология. 2019. № 1. С. 46–50.
16. Леонтьева Н. М., Демко И. В., Собко Е. А. и др. Информативность импульсной осциллометрии в диагностике нарушений функции внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого течения // Профилактич. медицина. 2020. Т. 23, № 4. С. 80–87.
17. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла / под ред. Н. А. Геппе, В. С. Малышева. М. : Медиа Сфера, 2016. 108 с.
18. Лерхендорф Ю. А., Лукина О. Ф., Петренец Т. Н., Делягин В. М. Бронхофонография у детей 2–7 лет при бронхообструктивном синдроме // Практич. медицина. 2017. № 2. С. 134–137.
19. Павлинова Е. Б., Оксеньчук Т. В., Кривцова Л. А. Бронхофонография как метод для прогнозирования исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных // Бюл. сибирской медицины. 2011. Т. 10, № 4. С. 123–129.
20. Евсеева Т. И., Балаболкин И. И. Современные технологии контроля бронхиальной астмы у детей : обзор // Современ. технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 2. С. 168–184.
21. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей / под ред. О. И. Савушкиной, А. В. Черняка. М. : СТРОМ, 2017. 192 с.
22. Добрынина О. Д., Мещеряков В. В. Компьютерная бронхофонография в диагностике обратимости бронхиальной обструкции при заболеваниях органов дыхания у детей // Вопросы практич. педиатрии. 2017. Т. 12, № 5. С. 18–24.
23. Мещеряков В. В., Титова Е. Л. Роль и место комбинированных препаратов в базисной терапии среднетяжелой бронхиальной астмы у детей // Педиатрич. фармакология. 2011. Т. 8, № 1. С. 40–44.
24. Елисеева Т. И., Князева Е. В., Геппе Н. А. и др. Взаимосвязь спирографических параметров и бронхиальной гиперреактивности с уровнем контроля астмы у детей: по результатам тестов ACQ-5 ACT-C // Современ. технологии в медицине. 2013. Т. 5, № 2. С. 47–52.
25. Елисеева Т. И., Геппе Н. А., Соодаева С. К. Комплексная оценка уровня контроля над бронхиальной астмой на
10. Lukina O. F. Pulmonary Function Tests in Children and Adolescents // Praktich. pulmonologiya. 2017. No. 4. P. 39–43. (In Russian).
11. Chuchalin A. G., Aisanov Z. R., Chikina S. Yu., Chernyak A. V., Kalmanova E. N. Federal Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry // Pulmonologiya. 2014. No. 6. P. 11–24. (In Russian).
12. Savushkina O. I., Chernyak A. V. Bodipletizmografiya: Theoretical and Clinical Aspects // Medical Alphabet. 2018. No. 2 (23). P. 13–17. (In Russian).
13. Akambatova A. Kh., Meshcheryakov V. V. Pulmonary Residual Volume in Assessment of Results of Broncho-provocative and Bronchodilatory Tests at Children // Journal of Siberian Medical Sciences. 2013. No. 1. URL: <https://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=925> (accessed: 21.10.2021). (In Russian).
14. Malyuzhinskaya N. V., Razvalyeva A. V., Garina M. V. et al. The Method of Measuring Airway Resistance in Preschool Children, Based on the Technique Briefly Interrupting the Flow: Bronchodilators Test's Practice // Pediatric Pharmacology. 2011. Vol. 8, No. 3. P. 38–46. (In Russian).
15. Savushkina O. I., Chernyak A. V., Kameneva M. Yu. et al. Diagnosis of Airway Obstruction in Patients with Asthma Using Impulse Oscillometry // Praktich. pulmonologiya. 2019. No. 1. P. 46–50. (In Russian).
16. Leontyeva N. M., Demko I. V., Sobko E. A. et al. Informational Content of Impulse Oscillometry in the Diagnosis of Impaired Respiratory Function in Patients with Moderate Bronchial Asthma // Profilaktich. meditsina. 2020. Vol. 23, No. 4. P. 80–87. (In Russian).
17. Kompiuternaia bronkhofonografiya respiratornogo tsikla / Eds. N. A. Geppe, V. S. Malysheva. Moscow : Media Sfera, 2016. 108 p. (In Russian).
18. Lerkhendorf Yu. A., Lukina O. F., Petrenets T. N., Delyagin V. M. Bronchophonography in 2–7 y.o. Children with Bronchial Obstructive Syndrome // Praktich. meditsina. 2017. No. 2. P. 134–137. (In Russian).
19. Pavlinova E. B., Oksenchuk T. V., Krivtsova L. A. Bronchophonography as a Method for Predicting the Outcome of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants // Bulletin of Siberian Medicine. 2011. Vol. 10, No. 4. P. 123–129. (In Russian).
20. Evseeva T. I., Balabolkin I. I. Sovremennye tekhnologii kontrolya bronkhialnoi astmy u detei : obzor // Modern Technologies in Medicine. 2015. Vol. 7, No. 2. P. 168–184. (In Russian).
21. Legochnye funktsionalnye testy: ot teorii k praktike. Rukovodstvo dlia vrachei / Eds. O. I. Savushkina, A. V. Chernyak. Moscow : STROM, 2017. 192 p. (In Russian).
22. Dobrynina O. D., Meshcheryakov V. V. Computer Bronchophonography in Diagnosing the Reversibility of Bronchial Obstruction in Respiratory Diseases in Children // Clinical Practice in Pediatrics. 2017. Vol. 12, No. 5. P. 18–24. (In Russian).
23. Meshcheryakov V. V., Titova E. L. The Role and Place of Combined Substances in Basic Therapy of Moderate-Severity Asthma in Children // Pediatric Pharmacology. 2011. Vol. 8, No. 1. P. 40–44. (In Russian).
24. Eliseeva T. I., Knyazeva E. V., Geppe N. A. et al. The Relationship of Spirographic Parameters and Bronchial Responsiveness with Asthma Control Level in Children (According to ACQ-5 and ACT-C Data) // Modern Technologies in Medicine. 2013. Vol. 5, No. 2. P. 47–52. (In Russian).
25. Eliseeva T. I., Geppe N. A., Soodaeva S. K. Combined Assessment of Childhood Asthma Control Level Using

основе определения содержания метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха и спирографических параметров // Пульмонология. 2013. № 6. С. 51–56.

26. Елисеева Т. И., Соодаева С. К., Прахов А. В. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой на фоне нестероидной комбинированной терапии с включением Беродуала и Лазолвана // Пульмонология. 2012. № 1. С. 56–60.
27. Singer F., Luchsinger I., Inci D., Knauer N., Latzin P., Wildhaber J. H., Moeller A. Exhaled Nitric Oxide in Symptomatic Children at Preschool Age Predicts Later Asthma // Allergy. 2013. Vol. 68, Is. 4. P. 531–538.
28. Van der Heijden H. H., Brouwer M. L., Hoekstra F., van der Pol P., Merkus P. J. Reference Values of Exhaled Nitric Oxide in Healthy Children 1–5 Years Using Off-Line Tidal Breathing // Pediatr Pulmonol. 2014. Vol. 49, Is. 3. P. 291–295.
29. Dweik R. A., Boggs P. B., Erzurum S. C. et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (Feno) for Clinical Applications // Am J Respir Crit Care Med. 2011. Vol. 184, Is. 5. P. 602–615.
30. Попов К. С., Бурлуцкая А. В., Бикушева Р. Н. и др. Ассоциация вегетативных параметров и уровня контроля бронхиальной астмы у детей // Мед. альманах. 2018. № 3. С. 60–64.
31. McLean S., Chandler D., Nurmatov U., Liu J., Pagliari C., Car J., Sheikh A. Telehealthcare for Asthma : A Cochrane Review // CMAJ. 2011. Vol. 183, Is. 11. P. E733–E742. DOI 10.1503/cmaj.101146.
32. Chongmelaxme B., Lee S., Dhippayom T., Saokaew S., Chaiyakunapruk N., Dilokthornsakul P. The Effects of Telemedicine on Asthma Control and Patients' Quality of Life in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis // J Allergy Clin Immunol Pract. 2019. Vol. 7, Is. 1. P. 199–216.e11. DOI 10.1016/j.jaip.2018.07.015.
33. Смирнова М. И., Антипушина Д. Н., Драпкина О. М. Дистанционные технологии ведения больных бронхиальной астмой : обзор данных науч. лит. // Профилактич. медицина. 2019. № 6. С. 125–132.
34. Юдин А. А., Уханова О. П., Джабарова А. А. Дистанционный мониторинг пациентов с бронхиальной астмой // Приоритетные научные направления: от теории к практике. 2016. № 23. С. 49–56.
35. Аримова П. С., Намазова-Баранова Л. С., Левина Ю. Г., Калугина В. Г., Вишнева Е. А., Харитоновна Е. Ю. Мобильные технологии в достижении и поддержании контроля астмы у детей: первые результаты работы чат-бота MedQuizBot // Педиатрич. фармакология. 2021. № 3. С. 214–220.
- Nitric Oxide Metabolites in Exhaled Breath Condensate and Lung Function Parameters // Pulmonologiya. 2013. No. 6. P. 51–56. (In Russian).
26. Eliseeva T. I., Soodaeva S. K., Prakhov A. V. Concentrations of Nitric Oxide Metabolites in Exhaled Breath Condensate of Children with Acute Obstructive Bronchitis and Bronchial Asthma under Non-Steroid Combined Therapy with Berodual and Ambroxol // Pulmonologiya. 2012. No. 1. P. 56–60. (In Russian).
27. Singer F., Luchsinger I., Inci D., Knauer N., Latzin P., Wildhaber J. H., Moeller A. Exhaled Nitric Oxide in Symptomatic Children at Preschool Age Predicts Later Asthma // Allergy. 2013. Vol. 68, Is. 4. P. 531–538.
28. Van der Heijden H. H., Brouwer M. L., Hoekstra F., van der Pol P., Merkus P. J. Reference Values of Exhaled Nitric Oxide in Healthy Children 1–5 Years Using Off-Line Tidal Breathing // Pediatr Pulmonol. 2014. Vol. 49, Is. 3. P. 291–295.
29. Dweik R. A., Boggs P. B., Erzurum S. C. et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (Feno) for Clinical Applications // Am J Respir Crit Care Med. 2011. Vol. 184, Is. 5. P. 602–615.
30. Popov K. S., Burlutskaya A. V., Bikusheva R. N. et al. Association of Vegetative Parameters and Level of Control of Bronchial Asthma in Children // Medical Almanac. 2018. No. 3. P. 60–64. (In Russian).
31. McLean S., Chandler D., Nurmatov U., Liu J., Pagliari C., Car J., Sheikh A. Telehealthcare for Asthma : A Cochrane Review // CMAJ. 2011. Vol. 183, Is. 11. P. E733–E742. DOI 10.1503/cmaj.101146.
32. Chongmelaxme B., Lee S., Dhippayom T., Saokaew S., Chaiyakunapruk N., Dilokthornsakul P. The Effects of Telemedicine on Asthma Control and Patients' Quality of Life in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis // J Allergy Clin Immunol Pract. 2019. Vol. 7, Is. 1. P. 199–216.e11. DOI 10.1016/j.jaip.2018.07.015.
33. Smirnova M. I., Antipushina D. N., Drapkina O. M. Telemanagement Technologies for Patients with Asthma (a Review of Scientific Literature) // Profilaktich. meditsina. 2019. No. 6. P. 125–132. (In Russian).
34. Yudin A. A., Ukhanova O. P., Dzhabarova A. A. Distantionnyi monitoring patsientov s bronkhialnoi astmoi // Prioritetnye nauchnye napravleniia: ot teorii k praktike. 2016. No. 23. P. 49–56. (In Russian).
35. Arimova P. S., Namazova-Baranova L. S., Levina Yu. G., Kalugina V. G., Vishneva E. A., Kharitonova E. Yu. Mobile Technologies in Achieving and Maintaining Asthma Control in Children: First Results of MedQuizBot Chat Bot // Pediatric Pharmacology. 2021. No. 3. P. 214–220. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Подкорытов Артем Александрович – аспирант кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: podkorytov_aa@surgu.ru

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

E-mail: maryvitaly@yandex.ru

Кирсанов Вадим Владимирович – инженер-программист, ООО «МедИнфоЦентр», Сургут, Россия.

E-mail: dsnix.kvv@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS

Artem A. Podkorytov – Postgraduate, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: podkorytov_aa@surgu.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

Vadim V. Kirsanov – Software Engineer, ООО MedInfoTsentr, Surgut, Russia.

E-mail: dsnix.kvv@gmail.com

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ КОРОТКОЙ КИШКИ

Е. В. Сосновская^{1,2}

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

² Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

Цель – выявление основных методов и средств современной фармакотерапии пациентов с синдромом короткой кишки. **Материал и методы.** Проведен поиск научных публикаций в базах данных PubMed, eLibrary и Clinical Trials по следующим ключевым словам: кишечная недостаточность, парентеральное питание, синдром короткой кишки. **Результаты.** На основе анализа публикаций установлено, что аналог глюкагоноподобного пептида-2 – тедуглутид – позволяет снизить объем парентерального питания, время инфузий, а также добиться полной энтеральной автономии, что делает метод лечения этим препаратом наиболее перспективным для больных данной категории.

Ключевые слова: кишечная недостаточность, гастроэнтерология, парентеральное питание, синдром короткой кишки.

Шифр специальности: 14.01.04 Внутренние болезни.

Автор для переписки: Сосновская Евгения Валерьевна, e-mail: evg-sosnovskaya@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Синдром короткой кишки (СКК) – комплекс симптомов, обусловленных уменьшением функционально-активной поверхности тонкой кишки, чаще являющихся следствием обширной резекции кишечника и проявляющихся явлениями кишечной недостаточности. Причинами резекции могут послужить врожденные пороки развития, травмы, опухоли, а также заболевания кишечника (болезнь Гиршпрунга, синдром Зулцера – Вильсона, болезнь Крона, некротизирующий энтероколит, мезентериальный тромбоз и др.) [1]. По данным зарубежных исследований, частота СКК составляет от 2 до 5 случаев на 1 млн человек [2].

Основные патогенетические нарушения, как результат обширной резекции кишечника, зависят от объема резекции и ее уровня, а при тяжелом СКК с выде-

лениями через стому происходит потеря электролитов и минералов (K, Na, Fe, Zn, Mg). Необходимо добавить, что одним из проявлений СКК является мальабсорбция – нарушение всасывания питательных веществ, в первую очередь жиров, углеводов и витаминов, характеризующееся диареей и обезвоживанием [3].

Долгое время считалось, что для пациентов с СКК предусмотрена только заместительная терапия в виде парентерального питания (ПП). Следует отметить, что длительное ПП может повлечь за собой такие риски, как септические осложнения, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, нарушение функций печени [4]. Такая терапия снижает также качество жизни пациента, создавая необходимость в вынужденном положении и ограничении действий.

MODERN OPPORTUNITIES OF PHARMACOTHERAPY FOR PATIENTS WITH SHORT BOWEL SYNDROME

E. V. Sosnovskaya^{1,2}

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

² District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

The study aims to detect the main methods and means for modern pharmacotherapy for patients with short bowel syndrome. **Material and methods.** The search was carried out in the following databases: PubMed, eLibrary, and Clinical Trials, using such keywords as intestinal failure, parental nutrition, short bowel syndrome. **Results.** Based on the analysis of published works, it was found that the analog of glucagonlike peptide-2, teduglutide, can reduce the parental nutrition, infusion duration, and provide full enteral autonomy, which makes the treatment method with such drug the most promising one for patients with short bowel syndrome.

Keywords: intestinal failure, gastroenterology, parenteral nutrition, short bowel syndrome.

Code: 14.01.04 Internal Diseases.

Corresponding Author: Evgeniya V. Sosnovskaya, e-mail: evg-sosnovskaya@yandex.ru

К настоящему времени реабилитация детей и взрослых с СКК основана на мультидисциплинарном подходе, который предусматривает взаимодействие врачей многих специальностей, что позволяет объективно оценить состояние пациента, установить четкие реабилитационные цели и обеспечить эффективность восстановительного лечения.

Последние 20 лет активно развивалась идея о гормональном лечении СКК, направленном на реабилитацию и адаптацию кишечника. С недавнего времени установлено, что аналоги глюкагоноподобных пептидов (ГПП) способны стимулировать процессы абсорбции, пролиферацию эпителия крипт, уменьшать апоптоз эпителиальных клеток, а также усиливать ассимиляцию нутриентов и таким образом способствовать реабилитации заболевания.

Глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2) – это естественный гормон желудочно-кишечного тракта, который секретируется L-клетками подвздошной и тонкой кишки в ответ на присутствие неабсорбированных питательных веществ.

Тедуглутид – первый и единственный препарат, показанный для лечения СКК, является рекомбинантным аналогом человеческого ГПП-2. Он одобрен в Европейском Союзе и США (2012 г.), зарегистрирован в РФ (с 2021 г.) для терапии пациентов в возрасте от 1 года и старше [5]. Преимущество данного препарата в том, что он предоставляет возможность снизить объем ПП.

Цель – выявление основных методов и средств современной фармакотерапии пациентов с синдромом короткой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Информационный поиск проведен в базах данных PubMed, eLIBRARY, Clinical Trials по следующим ключевым словам: синдром короткой кишки, кишечная недостаточность, адаптация кишки, парентеральное питание. По результатам анализа 25 публикаций по изучаемой проблеме и их пристатейных списков в обзор включены сведения из 11 источников научной литературы. Глубина поиска составила 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние тедуглутида на пациентов детского возраста с СКК. Проведены два клинических исследования эффективности применения тедуглутида у паци-

ентов детского возраста (12-недельное открытое многоцентровое исследование и 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование), в которых были задействованы дети с СКК в возрасте от 1 года до 17 лет, нуждающиеся в ПП, с исключением пациентов, не способных к энтеральному питанию [6]. В 24-недельном исследовании у детей с СКК в возрасте от 1 года до 17 лет, принимающих стандартное лечение, были использованы две дозировки тедуглутида: 0,025 мг/кг/сут (n = 24) и 0,05 мг/кг/сут (n = 26). 9 пациентов были включены в контрольную группу (только стандартное лечение).

Известно, что на протяжении исследования клинически значимых изменений в моче, выделении стула, удельном весе мочи, азоте мочевины крови, креатинине не выявлено, а статус питания оставался стабильным. Конечными точками в отношении безопасности исследователи установили нежелательные явления и параметры их роста. Все пациенты в группе стандартного лечения и 98 % пациентов в группах дозировки тедуглутида испытали более одного нежелательного явления, большинство были легкой или средней степени тяжести. При этом пациенты, получавшие тедуглутид, чаще отмечали гипертермию и рвоту, а пациенты со стандартным лечением – гипертермию, рвоту и инфекции верхних дыхательных путей. Дополнительно сообщалось о желудочно-кишечных нежелательных явлениях, включающих диарею и абдоминальные боли.

Следует отметить, что при колоноскопии и проведении анализа кала на скрытую кровь не было обнаружено ни полипов, ни новообразований. У 3 пациентов (13 %), получавших 0,025 мг/кг, и у 5 пациентов, получавших 0,05 мг/кг тедуглутида, наблюдались нейтрализующие антитела к тедуглутиду, не связанные с нежелательным явлением – гиперчувствительностью.

У 13 пациентов (54 %), получавших 0,025 мг/кг, и у 18 (69 %), получавших 0,05 мг/кг тедуглутида, было достигнуто 20 %-е снижение объема ПП на 24-й неделе исследования. Результаты эффективности снижения объема ПП и времени инфузии представлены в табл. 1. Три пациента, получавшие тедуглутид, достигли дополнительной конечной точки – энтеральной автономии к 24-й неделе. Кроме того, повысился уровень цитрулина в плазме, что демонстрирует эффективность фармакодинамики на массу кишечника [6].

Таблица 1

Результаты эффективности медикаментозного лечения к 24-й неделе исследования

Показатель	Тедуглутид 0,025 мг/кг/сут	Тедуглутид 0,05 мг/кг/сут	Стандартное лечение
Снижение объема парентерального питания ≥ 20 %	13 (54 %)	18 (69%)	1
Объем парентерального питания (мл/кг/сут)	$\downarrow 16,2 (\pm 10,52)$	$\downarrow 23,30 (\pm 17,50)$	$\downarrow 6,0 (\pm 4,55)$
Время инфузии (дней/нед.) (часов/сут)	$\downarrow 0,9 (\pm 1,78)$	$\downarrow 1,3 (\pm 2,24)$	0
	$\downarrow 2,5 (\pm 2,73)$	$\downarrow 3,0 (\pm 3,84)$	$\downarrow 0,2 (\pm 0,69)$

В исследовании С. Lambe [7] участвовали 17 пациентов с СКК в возрасте от 5 до 16 лет, находящиеся на ПП более двух лет и имевшие менее 80 см остаточной толстой кишки. Ежедневно они получали дозу тедуглутида 0,05 мг/кг.

На 12-й неделе применения препарата у 15 детей было отмечено снижение ПП на 20 %, а также снижение потребности в калориях на 29 %. На 24-й неделе 7 пациентов уменьшили дозу ПП на 39 %, на 36-й неделе 2 пациента отказались от ПП полностью.

Влияние тедуглутида на взрослых пациентов с СКК. В проведенном во Франции многоцентровом когортном исследовании, посвященном применению тедуглутида у взрослых, участвовали 54 пациента с СКК, нуждающиеся в ПП [8]. В исследование не включали пациентов, перенесших операции на пищеварительном тракте, имеющих рак в анамнезе в течение последних пяти лет, а также пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и со специфической аллергией. Доза инъекции составляла 0,05 мг/кг/сут, но в случае хронической недостаточ-

ности почек адаптацию дозы проводили индивидуально. Пациенты были распределены на три группы: 1-я (n = 19) – пациенты после резекции тощей кишки и пациенты с илеостомой; 2-я (n = 33) – пациенты после резекции 50 % толстой кишки; 3-я (n = 2) – пациенты с менее 50 % толстой кишки и пациенты с колостомой [8].

Основными отмеченными побочными эффектами были рвота и боли в животе, которые позднее требовали медикаментозного лечения. Описан случай одного из пациентов, у которого был обнаружен острый холецистит после 40 дней принятия препарата, однако стоит отметить, что спустя две недели после холецистэктомии он снова начал принимать тедуглутид, не испытывая каких-либо осложнений.

На 24-й неделе после начала применения препарата было достигнуто снижение объема ПП, которое проявлялось эффективнее у пациентов 1-й группы (954 ± 721 мл/сут против 560 ± 493 мл/сут во 2 и 3-й группах). Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Изменения в объеме парентерального питания и времени инфузии на 24-й неделе исследования

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Объем парентерального питания (мл/сут)	↓ 954	↓ 527	↓ 1221
Время инфузии (сут)	↓ 1,4	↓ 1,6	↓ 3
Отлучены от парентерального питания, n (%)	2 (11 %)	10 (31 %)	1 (50 %)

Снижение зависимости от ПП у взрослых пациентов с СКК доказывает эффективность тедуглутида. В данном исследовании у 85 % (n = 46) пациентов определяется снижение потребности в ПП, а у 24 % (n = 13) – полный отказ от него, что привело к снижению потребности в ПП на 51 % (среднее значение: 698 ± 83 мл/сут) и $1,5 \pm 0,2$ дня без ПП в неделю.

После 24 недель применения тедуглутида были отлучены от ПП 13 пациентов, которым позднее была показана терапия в виде перорального приема микронутриентов и регулярного внутримышечного введения витамина B12.

Влияние тедуглутида на снижение объема ПП было больше в 1-й, чем во 2-й группе (919 ± 644 мл/сут против 355 ± 306 мл/сут). Таким образом, пациенты с резекцией тощей кишки (1-я группа), которые имеют самые высокие потребности в жидкости и энергии, получили наибольшие преимущества с точки зрения полного уменьшения объема ПП, т. е. предположение о возможной пользе тедуглутида для пациентов независимо от их заболевания и анатомии тонкого кишечника было подтверждено клинически.

В ходе исследования было установлено, что легче всего могут быть отлучены от ПП пациенты с толстой кишкой без резекции. Это вполне объяснимо, поскольку их исходные потребности в объеме ПП, как правило, ниже, чем у пациентов из 1-й группы, и согласуется с существенными доказательствами того, что сохранение толстой кишки в качестве органа для сохранения способности впитывать питательные ве-

щества имеет важное значение для снижения потребности в ПП у пациентов с СКК. 8 пациентов показали отсутствие ответа или недостаточный ответ после 6 месяцев воздействия препарата, 7 из них были пациентами с резекцией толстой кишки. Это может быть связано с нарушением режима приема или с нарушением механизмов гормонального ответа. После резекции кишечника и даже после приема пищи было обнаружено повышенные уровни эндогенных ГПП-1 и ГПП-2 в плазме крови. Считается, что это естественный компенсаторный механизм. Тем не менее пациенты с резекцией толстой кишки имели самые высокие уровни ГПП-1 и ГПП-2, что позволяет предположить их меньшую восприимчивость к терапии тедуглутидом, чем у пациентов с концевой колостомой. Однако статистически значимой разницы между группами не наблюдалось.

Эти результаты подчеркивают важность внедрения экспертной индивидуальной помощи врача, который назначает тедуглутид. Такая стратегия позволит тщательно отбирать пациентов и гарантировать адекватное назначение тедуглутида только пациентам, которые считаются окончательно зависимыми от ПП после реабилитационной операции, оптимизации диеты, стабилизации ПП.

Наконец, продолжительность действия, долгосрочная эффективность и безопасность тедуглутида должны тщательно контролироваться у всех пациентов, уже прошедших реабилитацию, независимо от получения или неполучения ПП [8].

Оценка безопасности и эффективности тедуглутида при длительном лечении. L. K. Schwartz et al. [9] в своем двухлетнем открытом исследовании оценивали безопасность и эффективность тедуглутида при длительном применении: 88 пациентов получали ежедневно 0,05 мг/кг тедуглутида подкожно в течение 24 месяцев.

Из нежелательных явлений были отмечены боли в животе как ожидаемый эффект, так как желудочно-кишечные симптомы являются типичным проявлением самого СКК. У 18 % пациентов при проведении колоноскопии были обнаружены доброкачественные полипы желудочно-кишечного тракта, что подтверждает необходимость контроля пациентов, получающих тедуглутид, с помощью регулярных колоноскопий.

Упомянуто о случае развития в ходе исследования метастатической аденокарциномы у пациента с болезнью Ходжкина в анамнезе, получавшего химиотерапию и лучевую терапию. Несмотря на то что выжившие после болезни Ходжкина часто подвергаются вторичным раковым заболеваниям, причинно-следственная связь с лечением тедуглутидом и аденокарциномой не была исключена, случай зарегистрирован как связанный с лечением, что свидетельствует о необходимости дальнейшей клинической оценки риска применения тедуглутида в отношении опухолевого роста.

Несмотря на уменьшение объема ПП у пациентов, получавших тедуглутид, было сохранено состояние питания и гидратации, средний вес и индекс массы тела в целом оставались постоянными, а показатели функций почек и уровня электролитов – стабильными.

Согласно результатам долгосрочного плацебо-контролируемого исследования доказана долговечность эффектов тедуглутида, поскольку среди пациентов, получавших тедуглутид в течение 24 месяцев, 60 % достигли более чем двухдневного снижения инфузий ПП в неделю по сравнению с 21 % (8/39) пациентов, получавших тедуглутид в течение 24 недель [10].

A. Amiot et al. [11] в своем исследовании установили, что адаптация кишечника может продолжаться значительно дольше, чем считалось ранее (т. е. до 5 лет после резекции), и что 10-летняя выживаемость у пациентов с СКК, зависимых от ПП, значительно хуже ($40,7 \pm 0,5 \%$), чем у тех, кто от него отучается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильная тактика ведения пациентов с синдромом короткой кишки и комплексный мультидисциплинарный подход к их лечению способны улучшить качество жизни больных из данной категории.

Рядом исследований доказано, что аналог человеческого ГПП-2 – тедуглутид – позволяет снизить объем парентерального питания и время инфузий у детей и взрослых, а также достигнуть энтеральной автономии. Большинство нежелательных явлений, связанных с терапией, были легкой или средней степени тяжести и проявлялись в основном болями в животе.

Таким образом, многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость тедуглутида в лечении синдрома короткой кишки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pironi L., Arends J., Baxter J. et al. ESPEN Endorsed Recommendations. Definition and Classification of Intestinal Failure in Adults // Clin Nutr. 2015. No. 34, Is. 2. P. 171–180. DOI 10.1016/j.clnu.2014.08.017.
2. Weih S., Kessler M., Fonouni H., Golriz G., Hafezi M., Mehrabi A., Holland-Cunz S. Current Practice and Future Perspectives in the Treatment of Short Bowel Syndrome in Children – A Systematic Review // Langenbecks Arch Surg. 2012. Vol. 397, Is. 7. P. 1043–1051. DOI 10.1007/s00423-011-0874-8.
3. Sulkowski J. P., Minneci P. C. Management of Short Bowel Syndrome // Pathophysiology. 2014. Vol 21, Is. 1. P. 111–118.
4. McGee D. C., Gould M. K. Preventing Complications of Central Venous Catheterization // N Engl J Med. 2003. Vol. 348, Is. 12. P. 1123–1133. DOI 10.1056/NEJMra011883.
5. Revestive (Teduglutide) Summary of Product Characteristics. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 2019.
6. Kocoshis S. A., Merritt R. J., Hill S. et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients with Intestinal Failure Due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study // J Parenter Enteral Nutr. 2019. Vol. 44, Is. 4. P. 621–631. DOI 10.1002/jpen.1690.
7. Norsa L., Lambe C., Abi Abboud S. et al. The Colon as an Energy Salvage Organ for Children with Short Bowel Syndrome // Am J Clin Nutr. 2019. Vol. 109, Is. 4. P. 1112–1118. DOI 10.1093/ajcn/nqy367.
8. Joly F., Seguy D., Nuzzo A. et al. Six-month Outcomes of Teduglutide Treatment in Adult Patients with Short Bowel Syndrome with Chronic Intestinal Failure: A Real-World

REFERENCES

1. Pironi L., Arends J., Baxter J. et al. ESPEN Endorsed Recommendations. Definition and Classification of Intestinal Failure in Adults // Clin Nutr. 2015. No. 34, Is. 2. P. 171–180. DOI 10.1016/j.clnu.2014.08.017.
2. Weih S., Kessler M., Fonouni H., Golriz G., Hafezi M., Mehrabi A., Holland-Cunz S. Current Practice and Future Perspectives in the Treatment of Short Bowel Syndrome in Children – A Systematic Review // Langenbecks Arch Surg. 2012. Vol. 397, Is. 7. P. 1043–1051. DOI 10.1007/s00423-011-0874-8.
3. Sulkowski J. P., Minneci P. C. Management of Short Bowel Syndrome // Pathophysiology. 2014. Vol 21, Is. 1. P. 111–118.
4. McGee D. C., Gould M. K. Preventing Complications of Central Venous Catheterization // N Engl J Med. 2003. Vol. 348, Is. 12. P. 1123–1133. DOI 10.1056/NEJMra011883.
5. Revestive (Teduglutide) Summary of Product Characteristics. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 2019.
6. Kocoshis S. A., Merritt R. J., Hill S. et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients with Intestinal Failure Due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study // J Parenter Enteral Nutr. 2019. Vol. 44, Is. 4. P. 621–631. DOI 10.1002/jpen.1690.
7. Norsa L., Lambe C., Abi Abboud S. et al. The Colon as an Energy Salvage Organ for Children with Short Bowel Syndrome // Am J Clin Nutr. 2019. Vol. 109, Is. 4. P. 1112–1118. DOI 10.1093/ajcn/nqy367.
8. Joly F., Seguy D., Nuzzo A. et al. Six-month Outcomes of Teduglutide Treatment in Adult Patients with Short Bowel Syndrome with Chronic Intestinal Failure: A Real-World

- French Observational Cohort Study // Clin Nutr. 2020. Vol. 39, Is. 9. P. 2856–2862. DOI 10.1016/j.clnu.2019.12.019.
9. Schwartz L. K., O'Keefe S. J. D., Fujioka K. et al. Long-term Teduglutide for the Treatment of Patients with Intestinal Failure Associated with Short Bowel Syndrome // Clin Transl Gastroenterol. 2016. Vol. 7, Is. 2. P. e142. DOI 10.1038/ctg.2015.69.
10. Jeppesen P. B., Pertkiewicz M., Messing B. et al. Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients with Short Bowel Syndrome with Intestinal Failure // Gastroenterology. 2012. Vol. 143, Is. 6. P. 1473–1481.e3. DOI 10.1053/j.gastro.2012.09.007.
11. Amiot A., Messing B., Corcos O., Panis A., Joly F. Determinants of Home Parenteral Nutrition Dependence and Survival of 268 Patients with Non-Malignant Short Bowel Syndrome // Clin Nutr. 2013. Vol. 32, Is. 3. P. 368–374. DOI 10.1016/j.clnu.2012.08.007.
- French Observational Cohort Study // Clin Nutr. 2020. Vol. 39, Is. 9. P. 2856–2862. DOI 10.1016/j.clnu.2019.12.019.
9. Schwartz L. K., O'Keefe S. J. D., Fujioka K. et al. Long-term Teduglutide for the Treatment of Patients with Intestinal Failure Associated with Short Bowel Syndrome // Clin Transl Gastroenterol. 2016. Vol. 7, Is. 2. P. e142. DOI 10.1038/ctg.2015.69.
10. Jeppesen P. B., Pertkiewicz M., Messing B. et al. Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients with Short Bowel Syndrome with Intestinal Failure // Gastroenterology. 2012. Vol. 143, Is. 6. P. 1473–1481.e3. DOI 10.1053/j.gastro.2012.09.007.
11. Amiot A., Messing B., Corcos O., Panis A., Joly F. Determinants of Home Parenteral Nutrition Dependence and Survival of 268 Patients with Non-Malignant Short Bowel Syndrome // Clin Nutr. 2013. Vol. 32, Is. 3. P. 368–374. DOI 10.1016/j.clnu.2012.08.007.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Сосновская Евгения Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; заведующая консультативно-диагностической поликлиникой, врач-гастроэнтеролог, Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия.

E-mail: evg-sosnovskaya@yandex.ru

ABOUT THE AUTHOR

Evgeniya V. Sosnovskaya – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; Head, Consultative and Diagnostic Hospital, Gastroenterologist, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia.

E-mail: evg-sosnovskaya@yandex.ru

ОЦЕНКА ФЕНОТИПА И ОСОБЕННОСТЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

О. К. Лебедева¹, Г. А. Кухарчик², Л. Б. Гайковская³

¹ Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Цель – оценка фенотипа и особенностей воспалительного ответа при инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом второго типа в разных возрастных группах. **Материал и методы.** В исследование был включен 121 пациент с сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда. Методом К-средних пациенты были разделены на три кластера: кластер 1 – 29 пациентов (56,2 ± 5,3 года с индексом массы тела 31,1 ± 4,1 кг/м²); кластер 2 – 48 пациентов (69,0 ± 4,0 года с индексом массы тела 30,3 ± 4,5 кг/м²); кластер 3 – 44 пациента (81,5 ± 4,8 года с индексом массы тела 28,2 ± 4,8 кг/м²). На 1, 3, 5-е и 12 ± 1 сутки помимо стандартного обследования методом цитофлуометрии определяли число моноцитов, лимфоцитов и их субпопуляций, а также нейтрофилов. **Результаты.** Для пациентов кластера 3, по сравнению с кластером 1, были характерны более низкие показатели индекса массы тела (28,35 (24,69; 31,25) кг/м² vs 31,13 (27,89; 34,11) кг/м², $p = 0,019$) и гликированного гемоглобина (6,73 (5,69; 7,54) % vs 8,42 (6,66; 10,69) %, $p = 0,032$); коэффициент атерогенности был ниже по сравнению с кластерами 1 и 2: 3,45 (2,6; 4,55) vs 5,3 (4; 6,1) и 4,6 (3,5; 6,0) соответственно, $p = 0,003$. У пациентов кластера 3 общее число лейкоцитов в 1-е сутки было ниже, чем в кластере 2 (8,7 (7,6; 10,6) × 10⁹/л vs 10,95 (9; 13,4) × 10⁹/л, $p = 0,009$); определялись наиболее низкие показатели лимфоцитов и CD16(–)Т-лимфоцитов и НК-клеток; на 12-й день уровень CD16(+) моноцитов был выше, чем в кластере 1 (60,42 (35,445; 96,51) кл/мкл vs 39,65 (25,11; 50,32) кл/мкл, $p = 0,039$). У пациентов кластера 2 число моноцитов на протяжении всего наблюдения было выше, чем в кластерах 1 и 3. У пациентов кластера 1, по сравнению с кластерами 2 и 3, наблюдался пик CD16(–) моноцитов на 3-и сутки, а CD16(+) моноцитов – на 5-е сутки.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет 2-го типа, воспалительная реакция, субпопуляции моноцитов, субпопуляции лимфоцитов.

Шифр специальности: 14.01.05 Кардиология.

Автор для переписки: Кухарчик Галина Александровна, e-mail: kukharchik_ga@almazovcentre.ru

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) растет, заболевание охватывает практически все возрастные группы населения [1]. Популяция пациентов с СД неоднородна. В 2018 г. E. Ahlqvist et al. [2] опубликовали результаты кластерного анализа пяти регистров больных СД. При оценке таких факторов, как антитела к глютамат декарбоксилазе, возраст начала СД, уровень гликированного гемоглобина, показатели инсулинорезистентности и функции бета-клеток, ими были определены пять вариантов СД: тяжелый аутоиммунный диабет (соответствует СД 1-го типа); СД с ранним началом и снижением секреции инсулина; тяжелый СД с выраженной инсулинорезистентностью; мягкий СД, ассоциированный с ожирением; мягкий СД, ассоциированный с возрастом [2]. Предложенные E. Ahlqvist et al. [2] пять групп пациентов с СД различаются по возрасту, генотипу, выраженности метаболических нарушений и рискам развития осложнений СД. Так, тяжелый СД с инсулинорезистентностью характеризовался более выраженным ожирением. Больным с умеренным ассоциированным с ожирением СД, несмотря на

высокие показатели индекса массы тела (ИМТ), инсулинорезистентность не была свойственна. Пациенты с СД, ассоциированным с возрастом, отличались умеренными метаболическими нарушениями [2].

Среди пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) значительно распространен СД 2-го типа (СД2Т), который ассоциирован с пожилым возрастом [3]. Процессы старения распространяются на все органы и системы, в том числе и на иммунную систему. Иммунное старение (inflamm-aging) характеризуется хроническим низкоградиентным воспалением [4] и определяет иммунологический возраст пациента, который, по данным последних исследований, может влиять на прогноз, в том числе на риск развития сердечно-сосудистых событий [2]. У лиц старшего возраста снижается фагоцитарная активность нейтрофилов и их способность к хемотаксису. Снижается гемопоэз и репликативная способность Т-лимфоцитов [5]. Уменьшается цитотоксичность и продукция хемокинов НК-клетками и НКТ-клетками [6]. Число НК-клеток увеличивается, меняется их популяционная структура: начинают пре-

обладать CD56dim NK-клетки, а количество CD56bright уменьшается [7]. Происходят возрастные изменения в системе моноцитов и макрофагов. У мышей при старении в сердечной ткани линейно нарастает число макрофагов 1-го типа (M1) с провоспалительными свойствами (F4/80+CD206-) и снижается число противовоспалительных M2 макрофагов (F4/80+CD206+) [8]. По результатам клинических исследований установлено, что у здоровых людей старшего возраста, по сравнению с молодыми, средние показатели субпопуляций моноцитов в периферической крови не различались, однако изменялось их соотношение: увеличивалась доля CD14++(high)CD16+ и CD14+(low)CD16+ моноцитов относительно CD14+CD16- моноцитов [9].

Развитие ИМ приводит к бурной воспалительной реакции с активацией всех субпопуляций лейкоцитов [10].

Цель – оценка фенотипа и особенностей воспалительного ответа при инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом второго типа в разных возрастных группах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное наблюдательное исследование был включен после проведения разведывательного кластерного анализа 121 пациент с СД2Т и ИМ.

С помощью метода К-средних группа пациентов, в зависимости от возраста и ИМТ, была разделена на 3 кластера (табл. 1). В кластер 1 вошли 29 пациентов (24 %) среднего возраста с наибольшим средним показателем ИМТ среди всех пациентов. Пациенты кластера 3 (44 пациента, 36 %) были старше всех остальных пациентов, и у них меньше выражены явления ожирения (ИМТ наименьший из всех трех групп). 48 пациентов (40 %), вошедших в кластер 2, занимают промежуточное положение: это лица пожилого возраста с умеренным повышением ИМТ.

Всем пациентам с ИМ на 1, 3, 5-е и 12 ± 1 сутки, помимо стандартного клинического, лабораторного и инструментального обследования методом цитофлуориметрии с использованием панели реагентов «CytoDiff»® (Beckman Coulter, США), определяли общее число моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, количество CD16(-) и CD16(+) моноцитов, CD16(-) и CD16(+) Т-лимфоцитов и НК-клеток (ТiНК). Также оценивали отношение: числа CD16(-)моноцитов к количеству CD16(+) моноцитов (CD16(-)мон/CD16(+)мон); общего числа моноцитов к общему числу лимфоцитов (МЛО); общего числа нейтрофилов к общему числу лимфоцитов; среднего объема тромбоцитов к числу лимфоцитов (MPV/Лимф).

THE ASSESSMENT OF PHENOTYPE AND SPECIFICS OF INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN DIFFERENT AGE GROUPS

O. K. Lebedeva¹, G. A. Kukharchick², L. B. Gaikovaya³

¹ Saint Martyr Elizabeth Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

The study aims to assess the phenotype and specifics of inflammatory response in myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus in different age groups. **Material and methods.** The study examined 121 patients with type 2 diabetes mellitus and myocardial infarction. The patients were divided into 3 clusters by the K-means clustering. The 1st cluster included 29 patient (with the age of 56.2 ± 5.3 and body mass index of 31.1 ± 4.1 kg/m²). The 2nd cluster included 48 patients (with the age of 69.0 ± 4.0 and body mass index of 30.3 ± 4.5 kg/m²). The 3rd cluster included 44 patients (with the age of 81.5 ± 4.8 and body mass index of 28.2 ± 4.8 kg/m²). Apart from the regular examination, on the 1st, 3rd, 5th and 12 ± 1 day the patients were examined for the number of monocytes, lymphocytes and their subpopulations, and neutrophils with the flow cytometry method. **Results.** In comparison with the 1st cluster, the patients from the 3 cluster were noticed to have lower body mass indexes (28.35 (24.69 ; 31.25) kg/m² vs 31.13 (27.89 ; 34.11) kg/m², $p = 0.019$), and lower glycated hemoglobin (6.73 (5.69 ; 7.54) % vs 8.42 (6.66 ; 10.69) %, $p = 0.032$). They atherogenic index was lower in comparison with the 1st and 2nd clusters: 3.45 (2.6 ; 4.55) vs 5.3 (4 ; 6.1) and 4.6 (3.5 ; 6.0), $p = 0.003$, accordingly. The patients from the 3rd cluster had lower general number of leucocytes in the 1st day than the patients from the 2nd cluster had: 8.7 (7.6 ; 10.6) $\times 10^9$ /L vs 10.95 (9 ; 13.4) $\times 10^9$ /L, $p = 0.009$. They lowest indexes of lymphocytes and CD16(-)T-lymphocytes and NK-cells were determined. On the 12th day CD16(+)monocytes level were higher in patients from the 3rd cluster than from the 1st cluster: 60.42 (35.445 ; 96.51) cells/ μ L vs 39.65 (25.11 ; 50.32) cells/ μ L, $p = 0.039$. The patients from the 2nd cluster had higher number of monocytes during the whole examination than the patients from the 1st and 3rd clusters. The patients from the 1st cluster were noticed to have the maximum of CD16(-)monocytes on the 3rd day and CD16(+)monocytes on the 5th day, in comparison with the 2nd and 3rd clusters.

Keywords: myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, inflammatory response, monocytes subpopulations, lymphocytes subpopulations.

Code: 14.01.05 Cardiology.

Corresponding Author: Galina A. Kukharchik, e-mail: kukharchik_ga@almazovcentre.ru

**Кластеры пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа.
Результаты дисперсионного анализа, М ± СО¹**

Показатель	Кластер 1 n = 29	Кластер 2 n = 48	Кластер 3 n = 44	p
Особенности фенотипа	Средний возраст и ИМТ/ожирение 1-й ст.	Пожилые с ИМТ/ожирение 1-й ст.	Старческий возраст и ИМТ	-
Возраст, лет	56,2 ± 5,3	69,0 ± 4,0	81,5 ± 4,8	0,000
ИМТ, кг/м ²	31,1 ± 4,1	30,3 ± 4,5	28,2 ± 4,8	0,028

Примечание: ¹ СО – стандартное отклонение.

Статистический анализ различий трех кластеров проводился с применением методов непараметрического анализа: критерия Краскела – Уоллиса и критерия Манна – Уитни. Результаты представлены в виде Ме (25 %; 75 %).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией.

Проведение исследования одобрено этической комиссией ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболический профиль пациентов с ИМ и СД2Т. Среди пациентов с СД2Т и ИМ, по данным больших исследований, преобладают лица старше 60 лет [3], что согласуется с полученными результатами: 76 % пациентов, входящих в кластеры 2 и 3, – лица пожилого и старческого возраста. При попарном сравнении трех кластеров пациентов с ИМ и СД2Т (табл. 2) выявлено, что пациенты кластера 3 значительно стар-

ше пациентов других групп. Для пациентов кластера 3, по сравнению с пациентами кластера 1, были характерны значительно более низкие показатели ИМТ (28,35 (24,69; 31,25) кг/м² vs 31,13 (27,89; 34,11) кг/м², p = 0,019) и более низкие показатели гликированного гемоглобина (6,73 (5,69; 7,54) % vs 8,42 (6,66; 10,69) %, p = 0,032).

Также у пациентов кластера 3 липидный спектр был менее проатерогенным: уровень ХС-ЛПНП и триглицеридов был существенно ниже по сравнению с пациентами кластеров 1 и 2, а уровень ЛПВП был выше по сравнению с пациентами кластера 1 (табл. 2). Коэффициент атерогенности у больных кластера 3 был существенно ниже по сравнению с пациентами кластеров 1 и 2: 3,45 (2,6; 4,55) vs 5,3 (4; 6,1) и 4,6 (3,5; 6,0) соответственно, p = 0,003.

Таким образом, пациенты с ИМ и СД2Т старческого возраста имеют более мягкие метаболические нарушения по сравнению с пациентами пожилого и особенно среднего возраста, что не противоречит данным E. Ahlqvist et al. [2].

Таблица 2

Фенотип и метаболический профиль пациентов трех групп, Ме (25 %; 75 %)

Показатель	Кластер 1 n = 29	Кластер 2 n = 48	Кластер 3 n = 44	p	p1	p2	p3
Возраст, лет	58 (52; 60)	69,5 (65; 72,5)	80 (77; 86)	0,000	0,000	0,000	0,000
ИМТ, кг/м ²	30,13 (27,89; 34,11)	29,75 (27,53; 32,47)	28,35 (24,69; 31,25)	0,045	0,503	0,019	0,063
Гликированный гемоглобин, %	8,42 (6,66; 10,69)	7,38 (6,51; 8,16)	6,73 (5,69; 7,54)	0,061	0,135	0,032	0,210
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	14,9 (10,8; 19,9)	13,1 (8,8; 15,8)	11,6 (9,4; 16,2)	0,471	0,336	0,227	0,874
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	75 (62; 90)	79,5 (63,5; 98,5)	79 (63; 89)	0,736	0,526	0,952	0,504
СКФ, мл/мин/1,73м ²	94,225 (74,08; 104)	83,83 (62,8; 93,095)	76,39 (64; 84,83)	0,004	0,011	0,001	0,302
Креатинин максимальный через 48 ч, мкмоль/л	79,5 (61,5; 88,5)	94 (74; 117)	91 (75; 126)	0,041	0,021	0,026	0,774
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 (4,1; 6,15)	5,4 (4,5; 7)	4,35 (3,8; 5,7)	0,015	0,270	0,188	0,003

Триглицериды, ммоль/л	2,11 (1,77; 3,025)	2,2 (1,6; 2,98)	1,43 (0,82; 1,98)	0,000	0,641	< 0,001	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3 (2,5; 3,7)	3,6 (2,5; 4,5)	2,65 (2; 3,8)	0,006	0,401	0,179	0,037
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,81 (0,68; 1,04)	0,91 (0,8; 1,14)	1,015 (0,83; 1,2)	0,054	0,054	0,022	0,533
Коэффициент атерогенности	5,3 (4; 6,1)	4,6 (3,5; 6)	3,45 (2,6; 4,55)	0,003	0,313	< 0,001	0,001

Примечание: р – сравнение трех групп (критерий Краскела – Уоллиса); р1 – при попарном сравнении кластеров 1 и 2; р2 – при попарном сравнении кластеров 1 и 3; р3 – при попарном сравнении кластеров 2 и 3.

Уровень креатинина при поступлении значимо не различался во всех группах. Однако у пациентов кластеров 2 и 3, которые были старше пациентов кластера 1, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная при поступлении, была значительно ниже, а уровень креатинина нарастал более существенно в течение 48 ч после развития ИМ. Таким образом, пациентам пожилого и старческого возраста показана более тщательная профилактика рентгеноконтрастной нефропатии и кардиоренального синдрома.

Иммунологический профиль пациентов трех групп. Более 75 % включенных в исследование пациентов – это пациенты пожилого и старческого возраста. Процессы старения охватывают все органы и системы, включая иммунную систему [11]. В последнее время особое внимание уделяется иммунологическому возрасту, который определяется по ряду субпопуляций лейкоцитов, главным образом Т-лимфоцитов, НК-клеток и моноцитов [12]. Иммунное старение оказывает значительное влияние на атерогенез и развитие сердечно-сосудистых событий [11]. В настоящем исследовании проведен анализ особенностей иммунного ответа при ИМ у пациентов с СД2Т в трех группах, различающихся по возрасту (табл. 3).

У пациентов кластера 3 общее число лейкоцитов при поступлении и в течение первых суток ИМ было значительно ниже, чем у пациентов кластера 2: $8,7 (7,6; 10,6) \times 10^9/\text{л}$ vs $10,95 (9; 13,4) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,009$. При этом у пациентов кластера 3, по сравнению с пациен-

тами других кластеров, в 1-е сутки ИМ показатели всех трех популяций лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов) были ниже (табл. 3). Отсутствие лейкоцитоза в остром периоде ИМ в этой группе может быть связано с низкой реактивностью иммунной системы у пациентов старческого возраста [5].

На 3, 5-е и 12 ± 1 сутки ИМ уровень нейтрофилов у пациентов трех кластеров не различался (табл. 3).

Согласно некоторым исследованиям у здоровых лиц пожилого и старческого возраста число Т-лимфоцитов и НК-клеток снижается, что может сопровождаться также снижением их функции [8]. Напротив, по результатам исследования A. Constantini et al. [6], число НК- и НКТ-клеток у здоровых людей старше 65 лет было выше по сравнению с более молодыми индивидами. Число Т-лимфоцитов и НК-клеток при ИМ снижается, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [13]. В настоящем исследовании у пациентов кластера 3 на 1, 3 и 12-е сутки определялись наиболее низкие показатели лимфоцитов за счет CD16(–)Т-лимфоцитов и НК-клеток по сравнению с другими группами пациентов (табл. 3). На 5-е сутки ИМ общее число лимфоцитов и CD16(–)ТiHK в трех группах не различалось. Однако число CD16(+)ТiHK у пациентов кластера 2 на 5-е сутки было ниже по сравнению с пациентами кластеров 1 и 3: $180,94 (116,2; 205,44)$ кл/мкл vs $378,045 (253,64; 426,855)$ кл/мкл и $308,675 (227,185; 357,975)$ кл/мкл соответственно, $p = 0,048$.

Таблица 3

Иммунологический профиль пациентов трех групп

Показатель	Кластер 1 n = 29	Кластер 2 n = 48	Кластер 3 n = 44	р	р1	р2	р3
Лейкоциты при поступлении, кл*10 ⁹ /л	10,45 (8,1; 12,45)	10,95 (9; 13,4)	8,7 (7,6; 10,6)	0,032	0,342	0,080	0,009
Моноциты при поступлении, кл/мкл	585 (456; 994)	631 (415; 1 024)	435 (261; 652)	0,021	0,874	0,028	0,012
Лимфоциты при поступлении, кл/мкл	2 450 (1 585,7; 2 905,2)	1 896,3 (1 514,2; 2 714)	1 548,6 (1 029,2; 1 971)	0,002	0,217	0,0008	0,006
Нейтрофилы при поступлении, кл/мкл	7 413,4 (4 813,6; 9 213,6)	7 512,9 (5 951,4; 10 260)	6 536,85 (5 461,45; 7 974)	0,167	0,235	0,690	0,007

Лейкоциты, 1-е сут., кл*10 ⁹ /л	10,9 (8,6; 12,6)	11,2 (9,5; 13)	7,9 (7,6; 8,9)	0,066	0,709	0,065	0,033
Лейкоциты, 3-и сут., кл*10 ⁹ /л	8,7 (8,4; 10,2)	9,2 (8,3; 10,9)	10,3 (7,4; 13)	0,638	0,567	0,372	0,654
Лейкоциты, 5-е сут., кл*10 ⁹ /л	7,75 (6,7; 9,2)	9,58 (7,405; 10,55)	8,7 (7,31; 9,9)	0,167	0,059	0,315	0,554
Лейкоциты, 12 ± 1 сут., кл*10 ⁹ /л	7,3 (6,5; 8,1)	7,89 (6,45; 10,32)	7,2 (6; 7,9)	0,218	0,477	0,390	0,093
Моноциты, 1-е сут., кл/мкл	703,585 (434,7; 830,58)	939,405 (851,96; 1090,7)	476,91 (419,65; 538,56)	0,077	0,143	0,156	0,065
Моноциты, 3-и сут., л/мкл	707,52 (611,15; 1 215,18)	750,46 (589,3; 875,22)	655,72 (493,35; 882)	0,658	0,674	0,446	0,543
Моноциты, 5-е сут., кл/мкл	583,93 (513,22; 736,92)	825,78 (693,16; 919,68)	746,46 (606,73; 822,69)	0,059	0,017	0,243	0,345
Моноциты, 12-е сут., л/мкл	458,16 (373,93; 661,72)	703 (544,07; 926,2)	511 (439,24; 635,88)	0,002	0,002	0,582	0,006
CD16(-) моноциты, 1-е сут., кл/мкл	703,01 (505,92; 790,25)	879,835 (592,37; 1008,72)	439,74 (357,52; 489,72)	0,099	0,370	0,063	0,114
CD16(-) моноциты, 3-и сут., л/мкл	709,8 (599,72; 1011,36)	584,46 (553,09; 781,56)	688,39 (432,57; 824,35)	0,631	0,313	0,502	0,986
CD16(-) моноциты, 5-е сут., кл/мкл	619,2 (443,12; 790,5)	768,92 (565,08; 864,37)	735,39 (580,29; 813)	0,339	0,175	0,314	0,842
CD16(-) моноциты, 12 ± 1 сут., кл/мкл	443,44 (346,68; 574,39)	567,58 (426,6; 739,56)	491,8 (406,04; 575,95)	0,167	0,071	0,512	0,224
CD16(+) моноциты, 1-е сут., кл/мкл	41,82 (28,98; 105,73)	41,9 (34,83; 74,34)	46,53 (37,17; 62,13)	0,987	1,000	1,000	0,820
CD16(+) моноциты, 3-и сут., кл/мкл	56,05 (39,22; 118,44)	59,16 (55,2; 68)	62,19 (44,35; 78,98)	0,983	0,832	0,983	0,928
CD16(+) моноциты, 5-е сут., кл/мкл	62,31 (27; 71,34)	60,39 (47,52; 80,92)	60,41 (44,55; 74,8)	0,686	0,456	0,557	0,842
CD16(+) моноциты, 12 ± 1 сут., кл/мкл	39,65 (25,11; 50,32)	41,7 (32,025; 92,36)	60,42 (35,445; 96,51)	0,143	0,342	0,039	0,401
CD16(+)Мон/ CD16(-)Мон, 1 сут.	0,07 (0,05; 0,10)	0,08 (0,05; 0,09)	0,10 (0,08; 0,12)	0,634	0,867	0,077	0,402
CD16(+)Мон/ CD16(-)Мон, 3-и сут.	0,08 (0,05; 0,17)	0,1 (0,08; 0,12)	0,12 (0,08; 0,14)	0,615	0,410	0,402	0,500
CD16(+)Мон/ CD16(-)Мон, 5-е сут.	0,08 (0,05; 0,14)	0,09 (0,08; 0,09)	0,09 (0,07; 0,11)	0,929	0,766	0,645	0,842
CD16(+)Мон/ CD16(-)Мон, 12 ± 1 сут.	0,09 (0,07; 0,12)	0,07 (0,05; 0,13)	0,1 (0,09; 0,17)	0,072	0,359	0,039	0,023
Лимфоциты, 1-е сут., кл/мкл	2 694,82 (1 818,12; 3 518,19)	1 980,57 (1 683; 2 308,88)	1 184,84 (906,91; 1 571,85)	0,008	0,075	0,001	0,033
Лимфоциты, 3-и сут., л/мкл	2 073,26 (1 476,55; 2 422,84)	2349 (1 868,08; 2 793,12)	1 299,99 (1 015; 1 920,11)	0,001	0,471	0,014	0,0005

Лимфоциты, 5-е сут., кл/мкл	2 249,6 (2 099,86; 2 921,1)	1 884,16 (1 169,19; 2 474,91)	1 826,65 (1 374,18; 2 439)	0,616	0,413	0,424	0,960
Лимфоциты 12 ± 1 сут., кл/мкл	2 382,86 (1 952,13; 2 641,735)	2 360,42 (1 856,39; 2 888)	1 785,6 (1 394,64; 2 039,42)	0,011	0,940	0,007	0,005
CD16(-)ТиНК-клетки, 1-е сут., кл/мкл	2 095,82 (1 621,62; 2 511,99)	1 353,76 (1 239,285; 1 707,13)	775,2 (456,66; 1 196,37)	0,005	0,059	0,004	0,027
CD16(-)ТиНК-клетки, 3-и сут., кл/мкл	1 625,44 (1 201,75; 1 787,1)	1 972,48 (1 224; 2 048,58)	872,5 (609,55; 1 225,93)	0,003	0,605	0,005	0,004
CD16(-)ТиНК-клетки, 5-е сут., кл/мкл	1 438,49 (721,74; 1 952)	1 312,36 (1 197,18; 1 558,52)	1 183,16 (961,17; 1 849,8)	0,823	0,552	0,705	0,968
CD16(-)ТиНК-клетки, 12 ± 1 сут., кл/мкл	1 737,18 (1 498,86; 1 957,76)	1 802,39 (1 361,74; 1 937,85)	1 286,54 (947,17; 1 556,59)	0,018	0,959	0,015	0,018
CD16(+)ТиНК-клетки, 1-е сут., кл/мкл	259,42 (219,3; 295)	198,15 (111,61; 319,95)	215,73 (168,21; 255,02)	0,141	0,152	0,063	0,742
CD16(+)ТиНК-клетки, 3-и сут., кл/мкл	180,03 (109,18; 303,58)	329,12 (214,2; 360,79)	258,36 (115,94; 295,02)	0,167	0,115	1,000	0,094
CD16(+)ТиНК-клетки, 5-е сут., кл/мкл	378,045 (253,64; 426,855)	180,94 (116,2; 205,44)	308,675 (227,185; 357,975)	0,048	0,021	0,442	0,094
CD16(+)ТиНК-клетки, 12 ± 1 сут., кл/мкл	273,3 (173,88; 464,82)	279,54 (205,9; 388,11)	292,95 (219,3; 361,47)	0,999	0,959	0,940	1,000
Нейтрофилы, 1-е сут., кл/мкл	7 652,83 (5 814,9; 9 703,36)	7 656,39 (5 739,24; 10 017,56)	7 189,13 (4 551,64; 10 409,85)	0,753	1,000	0,448	0,613
Нейтрофилы, 3-и сут., л/мкл	5 831,72 (4 768,49; 7 343,07)	6 210 (5 263,5; 7 245)	7 328,45 (5 432; 10 818,6)	0,171	0,645	0,113	0,153
Нейтрофилы, 5-е сут., кл/мкл	4 862,54 (4 216,1; 6 543,15)	6 158,88 (4 261,32; 7 253,55)	5 788,5 (4 587,12; 7 971,48)	0,527	0,323	0,379	0,959
Нейтрофилы, 12 ± 1 сут., кл/мкл	4 275,62 (3 666; 4 927,66)	4 466,46 (3 606,83; 5 961,37)	4 217,76 (3 441,69; 5 450,64)	0,855	0,693	0,961	0,621

Примечание: р – сравнение трех групп (критерий Краскела – Уоллиса); р1 – при попарном сравнении кластеров 1 и 2; р2 – при попарном сравнении кластеров 1 и 3; р3 – при попарном сравнении кластеров 2 и 3.

Моноциты являются ведущим звеном врожденно-го иммунитета, а в процессе воспалительной реакции при ИМ выполняют также роль фагоцитов и регулируют работу других популяций лейкоцитов. В здоровой популяции число моноцитов с возрастом увеличивается [5]. Среди пациентов с ИМ и СД2Т прослеживается сходная тенденция (табл. 3). Так, в 1-е и 3-и сутки ИМ общее число моноцитов у пациентов трех групп не различалось, однако на 5-е и 12-е сутки у пациентов кластера 2 общее число моноцитов было выше по сравнению с пациентами кластеров 1 и 3: 825,78 (693,16; 919,68) кл/мкл vs 583,93 (513,22; 736,92) кл/

мкл, $p = 0,017$ и 746,46 (606,73; 822,69) кл/мкл соответственно, $p = 0,345$; 703 (544,07; 926,2) кл/мкл vs 458,16 (373,93; 661,72) кл/мкл и 511 (439,24; 635,88) кл/мкл соответственно, $p = 0,002$.

Исследования, касающиеся возрастных особенностей популяционной структуры моноцитов, немногочисленны и включают практически здоровых индивидов.

При ИМ моноцитарный ответ протекает в две фазы: 1-я фаза обеспечивается CD16(-) моноцитами с высокой фагоцитарной активностью, 2-я фаза связана с созревaniem моноцитов (появлением CD16 на по-

верхности моноцитов) и нарастанием числа CD16(+) моноцитов, которые вырабатывают провоспалительные цитокины, а также участвуют в процессах репарации в зоне некроза [14]. Старение не приводит к количественным изменениями в популяциях моноцитов, но ассоциировано с увеличением доли CD16(+) моноцитов [6], что согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами. Так, у пациентов кластера 1, по сравнению с пациентами кластеров 2 и 3, наблюдалось более раннее снижение общего числа моноцитов, пик CD16(–) моноцитов – на 3-и сутки, а CD16(+) моноцитов – на 5-е сутки ИМ с последующим снижением их уровня в периферической крови. У пациентов кластера 3 на 12-е сутки уровень CD16(+) моноцитов был выше, чем у пациентов кластера 1: 60,42 (35,445; 96,51) кл/мкл vs 39,65 (25,11; 50,32) кл/мкл, $p = 0,039$. Число CD16(–) моноцитов на протяжении всего наблюдения между группами не различалось (табл. 3).

Закономерно наблюдалась тенденция к более высокому отношению CD16(+) к CD16(–) моноцитам, то есть сдвигу в пользу CD16(+) моноцитов на 1–5-е сутки у больных кластера 3 по сравнению с пациентами других кластеров. И на 12-е сутки у пациентов кластера 3 отношение CD16(+) к CD16(–) моноцитам было существенно выше по сравнению с больными из кластеров 1 и 2: 0,1 (0,09; 0,17) vs 0,09 (0,07; 0,12), $p = 0,04$; 0,1 (0,09; 0,17) vs 0,07 (0,05; 0,13) соответственно, $p = 0,02$.

Данные получены при исследовании пациентов с острым ИМ, который приводит к развитию выраженной воспалительной реакции. В связи с этим оценка влияния возраста на моноцитарный ответ и другие показатели воспалительной реакции при ИМ требует проведения исследований с включением большего числа пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда преобладают лица старше 60 лет.

С помощью разведывательного кластерного анализа выборки пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда были выделены три группы больных, различающихся по возрасту и имеющих разный метаболический и иммунологический профиль.

Кластер 1: пациенты среднего возраста с ожирением, высокими показателями гликированного гемоглобина, проатерогенным характером липидного спектра. Воспалительная реакция при инфаркте миокарда характеризуется более высоким уровнем CD16(–)ТiНК-клеток в первые сутки инфаркта миокарда, наличием динамики двухфазного моноцитарного ответа при инфаркте миокарда.

Кластер 2: пациенты пожилого возраста с избыточной массой тела или умеренным ожирением, высокими показателями гликированного гемоглобина, более выраженным моноцитарным ответом, по сравнению с кластерами 1 и 3, без субпопуляционного сдвига.

Кластер 3: пациенты старше 75 лет с менее выраженными метаболическими нарушениями (более низкие показатели индекса массы тела и гликированного гемоглобина, более благополучный липидный профиль), менее выраженной реактивностью лейкоцитов в остром периоде инфаркта миокарда, признаками подавления системы лимфоцитов (главным образом за счет более низких показателей CD16(–)ТiНК-клеток), преобладанием CD16(+) моноцитов в поздние сроки инфаркта миокарда.

Таким образом, популяция пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда неоднородна. Особенности иммунного ответа у больных с сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда ассоциированы с возрастом и степенью выраженности метаболических нарушений, что свидетельствует о необходимости персонализированного подхода к ведению больных с разным метаболическим и иммунологическим профилем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P. et al. Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results From the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // *Diabetes Res Clin Pract.* 2019. Vol. 157. P. 107843.
2. Ahlqvist E., Storm P., Karäjämäki A. et al. Novel Subgroups of Adult-Onset Diabetes and Their Association with Outcomes: A Data-Driven Cluster Analysis of Six Variables // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6, Is. 5. P. 361–369. DOI 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
3. Округин С. А., Гарганеева А. А., Кужелева Е. А. Клинико-анамнестические особенности острого инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом: эпидемиологическое исследование // *Евразийский кардиологический журнал.* 2017. № 4. С. 52–56.
4. Sanada F., Taniyama Y., Muratsu J., Otsu R., Shimizu H., Rakugi H., Morishita R. Source of Chronic Inflammation in Aging // *Front Cardiovasc Med.* 2018. Vol. 5. P. 12.
5. Groarke E. M., Young N. S. Aging and Hematopoiesis // *Clin Geriatr Med.* 2019. Vol. 35, Is. 3. P. 285–293. DOI 10.1016/j.cger.2019.03.001.

REFERENCES

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P. et al. Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results From the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // *Diabetes Res Clin Pract.* 2019. Vol. 157. P. 107843.
2. Ahlqvist E., Storm P., Karäjämäki A. et al. Novel Subgroups of Adult-Onset Diabetes and Their Association with Outcomes: A Data-Driven Cluster Analysis of Six Variables // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6, Is. 5. P. 361–369. DOI 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
3. Okrugin S. A., Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A. Clinical and Medical History Features of Acute Myocardial Infarction in Patients with Diabetes Mellitus. Epidemiology Study // *Eurasian Heart Journal.* 2017. No. 4. P. 52–56. (In Russian).
4. Sanada F., Taniyama Y., Muratsu J., Otsu R., Shimizu H., Rakugi H., Morishita R. Source of Chronic Inflammation in Aging // *Front Cardiovasc Med.* 2018. Vol. 5. P. 12.
5. Groarke E. M., Young N. S. Aging and Hematopoiesis // *Clin Geriatr Med.* 2019. Vol. 35, Is. 3. P. 285–293. DOI 10.1016/j.cger.2019.03.001.

6. Costantini A., Viola N., Berretta A. et al. Age-Related M1/M2 Phenotype Changes in Circulating Monocytes from Healthy/Unhealthy Individuals // *Aging* (Albany NY). 2018. Vol. 10, Is. 6. P. 1268–1280.
7. Przemska-Kosicka A., Childs C. E., Maidens C., Dong H., Todd S., Gosney M. A., Tuohy K. M., Yaqoob P. Age-Related Changes in the Natural Killer Cell Response to Seasonal Influenza Vaccination Are Not Influenced by a Synbiotic: A Randomised Controlled Trial // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 591. DOI 10.3389/fimmu.2018.00591.
8. Ma Y., Mouton A. J., Lindsey M. L. Cardiac Macrophage Biology in the Steady-State Heart, the Aging Heart, and Following Myocardial Infarction // *Transl Res.* 2018. Vol. 191. P. 15–28. DOI 10.1016/j.trsl.2017.10.001.
9. Albright J. M., Dunn R. C., Shults J. A., Boe D. M., Afshar M., Kovacs E. J. Advanced Age Alters Monocyte and Macrophage Responses // *Antioxidants & Redox Signaling.* 2016. Vol. 25, Is. 15. P. 805–815. DOI 10.1089/ars.2016.6691.
10. Lu W., Zhang Z., Fu C., Ma G. Intermediate Monocytes Lead to Enhanced Myocardial Remodelling in STEMI Patients with Diabetes // *Int Heart J.* 2015. Vol. 56, Is. 1. P. 22–28. DOI 10.1536/ihj.14-174.
11. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: Chronic Inflammation in Ageing, Cardiovascular Disease, and Frailty // *Nat Rev Cardiol.* 2018. Vol. 15, Is. 9. P. 505–522. DOI 10.1038/s41569-018-0064-2.
12. Alpert A., Pickman Y., Leipold M. et al. A Clinically Meaningful Metric of Immune Age Derived from High-Dimensional Longitudinal Monitoring // *Nat Med.* 2019. Vol. 25, Is. 3. P. 487–495. DOI 10.1038/s41591-019-0381-y.
13. Lluberas N., Trias N., Brugnini A. et al. Lymphocyte Subpopulations in Myocardial Infarction: A Comparison Between Peripheral and Intracoronary Blood // *SpringerPlus.* 2015. Vol. 4. P. 744.
14. Andreadou I., Cabrera-Fuentes H. A., Devaux Y. et al. Immune Cells as Targets for Cardioprotection: New Players and Novel Therapeutic Opportunities // *Cardiovasc Res.* 2019. Vol. 115, Is. 7. P. 1117–1130. DOI 10.1093/cvr/cvz050.
6. Costantini A., Viola N., Berretta A. et al. Age-Related M1/M2 Phenotype Changes in Circulating Monocytes from Healthy/Unhealthy Individuals // *Aging* (Albany NY). 2018. Vol. 10, Is. 6. P. 1268–1280.
7. Przemska-Kosicka A., Childs C. E., Maidens C., Dong H., Todd S., Gosney M. A., Tuohy K. M., Yaqoob P. Age-Related Changes in the Natural Killer Cell Response to Seasonal Influenza Vaccination Are Not Influenced by a Synbiotic: A Randomised Controlled Trial // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 591. DOI 10.3389/fimmu.2018.00591.
8. Ma Y., Mouton A. J., Lindsey M. L. Cardiac Macrophage Biology in the Steady-State Heart, the Aging Heart, and Following Myocardial Infarction // *Transl Res.* 2018. Vol. 191. P. 15–28. DOI 10.1016/j.trsl.2017.10.001.
9. Albright J. M., Dunn R. C., Shults J. A., Boe D. M., Afshar M., Kovacs E. J. Advanced Age Alters Monocyte and Macrophage Responses // *Antioxidants & Redox Signaling.* 2016. Vol. 25, Is. 15. P. 805–815. DOI 10.1089/ars.2016.6691.
10. Lu W., Zhang Z., Fu C., Ma G. Intermediate Monocytes Lead to Enhanced Myocardial Remodelling in STEMI Patients with Diabetes // *Int Heart J.* 2015. Vol. 56, Is. 1. P. 22–28. DOI 10.1536/ihj.14-174.
11. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: Chronic Inflammation in Ageing, Cardiovascular Disease, and Frailty // *Nat Rev Cardiol.* 2018. Vol. 15, Is. 9. P. 505–522. DOI 10.1038/s41569-018-0064-2.
12. Alpert A., Pickman Y., Leipold M. et al. A Clinically Meaningful Metric of Immune Age Derived From High-Dimensional Longitudinal Monitoring // *Nat Med.* 2019. Vol. 25, Is. 3. P. 487–495. DOI 10.1038/s41591-019-0381-y.
13. Lluberas N., Trias N., Brugnini A. et al. Lymphocyte Subpopulations in Myocardial Infarction: A Comparison Between Peripheral and Intracoronary Blood // *SpringerPlus.* 2015. Vol. 4. P. 744.
14. Andreadou I., Cabrera-Fuentes H. A., Devaux Y. et al. Immune Cells as Targets for Cardioprotection: New Players and Novel Therapeutic Opportunities // *Cardiovasc Res.* 2019. Vol. 115, Is. 7. P. 1117–1130. DOI 10.1093/cvr/cvz050.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лебедева Ольга Константиновна – кардиолог, врач функциональной диагностики, Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0002-3337-5162.

SPIN: 5210-5564.

ResearcherID: A-4494-2019.

E-mail: olga.k.lebedeva.88@gmail.com

Кухарчик Галина Александровна – доктор медицинских наук, декан лечебного факультета, профессор кафедры кардиологии и института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0001-8480-9162.

SPIN: 6865-8027.

E-mail: kukharchik_ga@almazovcentre.ru

Гайковская Лариса Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биологической и общей химии им. В. В. Соколовского, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0003-1000-1114.

SPIN: 9424-1076.

E-mail: largaykovaya@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Olga K. Lebedeva – Cardiologist, Functional Diagnostics Medical Officer, Saint Martyr Elizabeth Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-3337-5162.

SPIN: 5210-5564.

ResearcherID: A-4494-2019.

E-mail: olga.k.lebedeva.88@gmail.com

Galina A. Kukharchik – Doctor of Sciences (Medicine), Dean, Faculty of Medicine, Professor, Cardiology Department, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0001-8480-9162.

SPIN: 6865-8027.

E-mail: kukharchik_ga@almazovcentre.ru

Larisa B. Gaikovsky – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Biological and General Chemistry named after V. V. Sokolovsky, Head, Central Clinical Diagnostic Laboratory, North-Western Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0003-1000-1114.

SPIN: 9424-1076.

E-mail: largaykovaya@yandex.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

О. А. Ефремова¹, П. Е. Чернобай¹, Е. П. Позурельская², Л. А. Камышникова¹

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

² Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско»
Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Цель – изучение эффективности схем назначения «Лозартана» или «Телмисартана» в сочетании с «Аторвастатином» и урсодезоксихолевой кислотой в комплексном лечении пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени. **Материал и методы.** 65 пациентов с диагнозом «артериальная гипертензия» с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 26 пациентов, которым назначали «Лозартан» 50 мг в сочетании с «Аторвастатином» 20 мг и урсодезоксихолевой кислотой 10 мг/кг; во 2-ю группу – 39 пациентов, которым назначали «Телмисартан» 20 мг в сочетании с «Аторвастатином» 20 мг и урсодезоксихолевой кислотой 10 мг/кг. Всем пациентам проводили общепринятые физикальные и лабораторные исследования, электро- и эхокардиографическую диагностику. **Результаты.** Установлено, что комбинации как «Телмисартана», так и «Лозартана» с «Аторвастатином» и урсодезоксихолевой кислотой у пациентов с коморбидной патологией снижали уровень систолического и диастолического артериального давления, увеличивали фракцию выброса левого желудочка, уменьшали размеры левых отделов сердца, массу миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка. Также под действием этих комбинаций препаратов снижался уровень провоспалительного интерлейкина 6 и повышался уровень адипонектина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, лозартан, телмисартан, адипонектин, лептин, интерлейкин 6, аторвастатин, урсодезоксихолиевая кислота.

Шифр специальности: 14.01.04 Внутренние болезни.

Автор для переписки: Ефремова Ольга Алексеевна, e-mail: efremova.bgu@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Целью лечения артериальной гипертензии (АГ) с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) является решение серьезных вопросов контроля артериального давления (АД) и предотвращение осложнений заболевания. Современные рекомендации по лечению АГ предусматривают первоочередное назначение антигипертензивных средств: прямых ингибиторов ренина, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция длительно-го действия, диуретиков, антагонистов рецепторов ангиотензина II (сартанов) и т. д. [1–2].

Встречаемость патологии НАЖБП в общей популяции оценивается на уровне 17–33 %, а у лиц с ожирением и/или сахарным диабетом (СД) ее распространенность достигает 75–95 % [3–5]. Это состояние, патологически связанное с метаболическим синдромом при отсутствии значительного употребления алкоголя и гепатотоксических препаратов, характеризуется стеатозом печени или другими известными заболеваниями печени [6–7]. Новые данные свидетельствуют о том, что НАЖБП имеет сильную многогранную связь с СД, метаболическим синдромом и повышенным риском сердечно-сосудистых событий независимо от традиционных факторов риска, таких как гипертензия, СД, дислипидемия и ожирение [1].

В результате проведенных исследований установлено, что жировая инфильтрация печени ассоциируется с высокими показателями АД и уменьшением величины эндотелиальной вазодилатации [8–11]. НАЖБП не просто сопутствующая патология, она также может активно участвовать в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Печень высвобождает ряд медиаторов, включая С-реактивный белок (СРБ), плазминоген, фибриноген и другие воспалительные цитокины, которые считаются проатерогенными и могут связывать НАЖБП с патогенезом ССЗ и эндотелиальной дисфункцией [12–14]. Поэтому наиболее частые причины смертности при НАЖБП, кроме осложнений, связанных с печенью (например, цирроз, терминальная стадия заболевания печени, гепатоцеллюлярная карцинома и трансплантация печени), – это сердечно-сосудистые заболевания [15–17].

Лечение АГ, коморбидной с НАЖБП, связано как с решением вопросов контроля АД, так и с коррекцией дислипидемии для предотвращения развития метаболического синдрома и осложнений. Считается целесообразным назначение сартанов – метаболически нейтральных препаратов, обладающих лучшим профилем переносимости и не влияющих на микросомальный аппарат печени с учетом патогенеза НАЖБП [18–19].

Среди наиболее распространенных комбинаций, которые применяются для лечения такой коморбидной патологии, – комбинация сартанов и статинов [20–21]. Такое сочетание препаратов дает возможность нормализовать уровень АД и тем самым улучшить функциональное состояние эндотелия сосудов, снизить уровни общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), а также повысить концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Другими преимуществами назначения сартанов в этой комбинации является их способность корректировать уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и адипонектина, а статинов – влиять на динамику показателей липидного спектра крови и лептина [22].

Цель – изучение эффективности схем назначения «Лозартана» или «Телмисартана» в сочетании с «Аторвастатином» и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в комплексном лечении пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализирована эффективность различных схем медикаментозного лечения («Лозартан» или «Телмисартан» в сочетании с «Аторвастатином» и урсодезоксихолевой кислотой) по результатам клинических и лабораторно-инструментальных показателей.

Было отобрано 65 больных (56,7 ± 3,29 года) с диагнозом АГ II стадии, 3–4-й группы риска и НАЖБП, находившихся на стационарном лечении в ОГБУЗ «Валуйская ЦРБ» и ОГБУЗ «Городская больница № 2» г. Белгорода. После всестороннего обследования больных разделили на две группы и назначили лече-

ние, которое продолжалось в течение 12 недель. В 1-ю группу вошли 26 пациентов, которым назначили «Лозартан» 50 мг в сочетании с «Аторвастатином» 20 мг и УДХК 10 мг/кг. Во 2-ю группу включены 39 пациентов, которым назначили «Телмисартан» 20 мг в сочетании с «Аторвастатином» 20 мг и УДХК 10 мг/кг. Больным в обеих группах назначена УДХК как основной компонент лечения НАЖБП, а также низкокалорийная диета с малым количеством жиров, ограниченным употреблением сладких напитков и простых углеводов. Для снижения массы тела всем больным рекомендовано избегать сидячего образа жизни, увеличить физическую активность, а также ежедневно выполнять определенный комплекс физических упражнений и заниматься ходьбой (до 10 000 шагов) с замером количества пройденных за день метров.

Все пациенты прошли медицинское обследование, включая измерение индекса массы тела (ИМТ), роста, окружности талии и бедер, АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Степень ожирения определяли по ИМТ и отношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). По всем этим показателям обе группы были репрезентативны.

Метаболический синдром определялся в соответствии с согласованными критериями Международной диабетической федерации (2009) и утвержденными Минздравом РФ Российскими клиническими рекомендациями по ожирению (2020). Установлено, что течение АГ II стадии, коморбидной с НАЖБП, происходило при избыточной массе тела ($26,93 \pm 0,35$ кг/м²) – в 67,7 % случаев, с I степенью ожирения ($32,28 \pm 0,57$ кг/м²) и метаболическим синдромом – в 32,3 % случаев.

EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND COMORBID NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

O. A. Efremova¹, P. E. Chernobay¹, E. P. Pogurelskaya², L. A. Kamyshnikova¹

¹ Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

² National Scientific Centre «Institute of Cardiology named after N. D. Strazhesko», National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

The study aims to analyze the efficacy of prescribing losartan or telmisartan in combination with atorvastatin and ursodeoxycholic acid during the comprehensive treatment of patients with arterial hypertension and comorbid non-alcoholic fatty liver disease. **Material and methods.** 65 patients with arterial hypertension and comorbid non-alcohol fatty liver disease were divided into 2 groups. The first group consisted of 26 patients who were prescribed with 50 mg of losartan combined with 20 mg of atorvastatin and 10 mg/kg of ursodeoxycholic acid. The second group consisted of 39 patients who were prescribed with 20 mg of telmisartan combined with 20 mg of atorvastatin and 10 mg/kg of ursodeoxycholic acid. All patients underwent routine physical and laboratory examinations, electro- and echocardiographic diagnostics. **Results.** It was found that combination of both telmisartan and losartan with atorvastatin and ursodeoxycholic acid in patients with comorbid pathology reduced the level of systolic and diastolic blood pressure, increased left ventricle ejection fraction, decreased the size of the left heart, myocardial mass and left ventricle myocardial mass index. Moreover, the level of pro-inflammatory interleukin-6 was reduced and the level of adiponectin was increased due to the use of these drugs combinations.

Keywords: arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, losartan, telmisartan, adiponectin, leptin, interleukin-6, atorvastatin, ursodeoxycholic acid.

Code: 14.01.04 Internal Diseases.

Corresponding Author: Olga A. Efremova, e-mail: Efremova.bgu@gmail.com

На этапе включения обязательным было наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. В работе с больными использовали стандартные клинические методы обследования и типичные лабораторно-инструментальные методы исследования с помощью автоматического биохимического анализатора AU680 (Beckman Coulter, США) и анализатора критических состояний i-STAT300 (Abbott, США) с соответствующими реактивами. Общий анализ крови и мочи, содержание глюкозы в крови, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП), концентрацию общего билирубина, ОХ, ЛПНП, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПВП, триглицеридов, креатинина, мочевины, общего белка определяли фотокolorиметрически. Дислипидемией, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS), считали повышение уровня ЛПНП > 1,4 ммоль/л [23].

Содержание ИЛ-6, лептина и адипонектина определяли иммуноферментным методом. Электрокардиографию (ЭКГ) проводили с помощью стандартных электрокардиографов (ЭКГ-300G, МИДАС-ЭК1Т, ЮКАРД-100 и CARDIOVIT AT-2), эхокардиографию (ЭхоКГ) в М- и В-режимах – стандартным способом с помощью ультразвукового аппарата GE VIVID 7 Vantage (США). Для кардиологических исследований использовали датчик мультчастотный 2,5–4.

Исследование проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утв. Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США) и Statistica® 10.0 (StatSoft Inc., США). Полученные первичные данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Оценивали среднее значение (М) и ошибку среднего (m). Достоверность изменений показателей в двух группах больных до и после лечения оценивали с использованием критериев Стьюдента и Манна – Уитни. Расхождения считали достоверными при $p < 0,05$. Для исследования взаимосвязи нормально распределенных количественных признаков использовали корреляционный анализ Пирсона.

Группы были идентичны по структуре больных, клиническим проявлениям, показателям липидного спектра крови, данным ЭхоКГ и результатам ультразвукового исследования печени.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через три месяца комплексной терапии отмечена положительная динамика со стороны органов кровообращения у пациентов в обеих группах: уменьшение жалоб на боль в затылке и лобной области, головокружение, шум в ушах, дискомфорт в области сердца и сердцебиение. Как показывают результаты исследования, у больных после лечения обеими комбинациями препаратов также отмечена положительная тен-

денция к снижению антропометрических показателей (средней массы тела, окружности талии и окружности бедер), однако эти изменения не были достоверными ($p > 0,05$).

Клиническая симптоматика со стороны печени до лечения проявлялась у больных обеих групп с вариативностью: бессимптомное течение – у 47,69 % пациентов; периодическая тяжесть или дискомфорт в правом верхнем квадранте живота – у 52,31 %; астеновегетативный синдром – у 93,87 %; периодическое вздутие живота – у 61,54 % больных. После лечения у больных обеих групп снизились следующие показатели: тяжесть в правом подреберье – на 28,5 %; тяжесть в правом подреберье – на 37,5 %; дискомфорт в правом верхнем квадранте живота – на 40,0 %; вздутие живота – на 40,0 % от соответствующих показателей до лечения.

Признаки астеновегетативного синдрома были выявлены у всех пациентов. Методом перкуссии у 100 % обследованных выявлено увеличение размеров печени на 2–3 см, что оставалось неизменным после курса терапии.

После 12-недельной терапии предложенными комбинациями препаратов у больных обеих групп наблюдали положительную динамику уровней АД и ЧСС (табл. 1). ЭхоКГ выявила у всех больных до лечения ряд изменений показателей и нарушений локальной сократимости левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ), указывающих на ремоделирование миокарда. Как видно из табл. 1, показатели ЭхоКГ, а именно размеры ЛЖ и ЛП, были статистически значимо выше ($p < 0,05$) в сравнении с нормой, а увеличение размеров ЛП в обеих группах свидетельствовало о возникновении у пациентов диастолической дисфункции ЛЖ.

Под влиянием как «Лозартана», так и «Телмисартана» отмечено достоверное увеличение фракции выброса (ФВ) ($p < 0,05$) и уменьшение размеров ЛП, массы миокарда (ММ), индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ ($p < 0,05$). Более вероятно преобладание именно влияния «Телмисартана» (табл. 1).

Таким образом, при применении комплексной терапии выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение в обеих группах гемодинамических показателей, характеризующих ремоделирование миокарда. Сравнение двух групп показало достоверно более низкие показатели ЛП и ИММ ЛЖ в группе больных, принимающих «Телмисартан».

Проведенное до лечения исследование липидного спектра крови у большинства пациентов обеих групп свидетельствовало о существенном повышении уровней проатерогенных фракций: рост уровня ОХ – у 95,38 %, ЛПНП – у 66,15 %, ТГ – у 52,30 %; уровень ЛПВП в пределах нормы – у 50,76 % пациентов.

После лечения у обследованных больных 1-й группы, принимающих «Лозартан», снизились средние значения уровня: АЛТ – в 1,51 раза ($p < 0,05$); концентрации АСТ – в 1,21 раза ($p < 0,05$); общего билирубина – в 1,59 раза ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы, принимающих «Телмисартан», снизились средние значения уровня: АЛТ – в 1,7 раза ($p < 0,05$); концентрации АСТ – в 1,27 раза ($p < 0,05$); общего билирубина – в 1,87 раза ($p < 0,01$).

Важную роль в прогрессировании АГ при ожирении играют протогормоны жировой ткани, в частности лептин и адипонектин, а также провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6.

**Сравнительная характеристика изменений показателей
под влиянием комплексного применения лекарственных препаратов**

Показатель	1-я группа: «Лозартан» + «Аторвастатин» + УДХК		% измене- ний	2-я группа: «Телмисартан» + «Аторвастатин» + УДХК		% измене- ний
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
САТ, mmHg	169,12 ± 2,17	145,32 ± 1,58	↓ 14,1*	169,90 ± 1,64	137,65 ± 1,72	↓ 18,9 *
ДАД, mmHg	108,05 ± 0,58	82,30 ± 0,67	↓ 23,8*	110,10 ± 0,66	75,90 ± 1,03	↓ 31,0 *
ЧСС, уд/мин	86,16 ± 0,66	79,14 ± 0,39	↓ 8,1 *	85,88 ± 0,79	73,42 ± 0,40	↓ 14,5 *
ПЖ, см	2,36 ± 0,12	2,39 ± 0,11	↑ 1,2	2,35 ± 0,11	2,32 ± 0,08	↓ 1,27
МЖП, см	1,10 ± 0,04	1,12 ± 0,04	↑ 1,8	1,05 ± 0,05	1,04 ± 0,04	↓ 0,9
ЛЖ, см	4,87 ± 0,18	4,52 ± 0,12	↓ 7,1	4,91 ± 0,12	4,49 ± 0,13	↓ 8,3
ЗСЛЖ, см	1,07 ± 0,04	1,08 ± 0,01	↑ 0,9	1,09 ± 0,058	1,07 ± 0,12	↓ 1,8
ЛП, см	4,22 ± 0,11	4,07 ± 0,08	↓ 3,5 *	4,56 ± 0,07	3,88 ± 0,08	↓ 14,9 *.
ФВ, %	56,88 ± 1,19	61,90 ± 0,68	↑ 8,8 *	56,06 ± 0,17	59,92 ± 0,80	↑ 6,8 *
ММ, г	215,24 ± 13,42	173,03 ± 11,39	↓ 19,6*	224,81 ± 17,55	176,12 ± 13,67	↓ 21,8 *
ИММ ЛЖ, г/м ²	103,57 ± 6,24	88,96 ± 5,86	↓ 14,1*	115,38 ± 10,31	86,71 ± 4,82	↓ 24,8 *.

Примечание: УДХК – урсодезоксихолевая кислота; САТ – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ПЖ – правый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЛЖ – левый желудочек; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ФВ – фракция выброса; ММ – масса миокарда; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; * – $p < 0,05$ вероятность до и после лечения; • – $p < 0,05$ вероятность изменения под влиянием комплексной терапии при сравнении групп.

Всем пациентам с коморбидной патологией проводили определение исходных уровней лептина, адипонектина и ИЛ-6, а затем отслеживали динамику этих показателей в процессе лечения. До лечения выявлено увеличение уровня выше референтных значений: лептина – у 81,54 % пациентов, что указывает на нарушение метаболических процессов [24]; ИЛ-6 – у 84,61 % пациентов, что указывает на развитие субклинического воспаления [25]. Уменьшение уровня адипонектина ниже референтных значений выявлено у 87,69 % пациентов, что указывает на недостаточный уровень защитной активности организма при АГ и НАЖБП [26].

В результате лечения установлены изменения иммуноферментных показателей у больных в 1-й группе: уровень провоспалительных ИЛ-6 снизился у всех 26 пациентов, при этом его нормализация отмечена у 11

(42,31 %); ИЛ-6 достоверно уменьшился в 2,78 раза ($p < 0,01$); у 80,77 % пациентов наблюдалась тенденция к снижению содержания уровня лептина в 1,24 раза ($p < 0,05$) и повышению уровня адипонектина на 43,9 % ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о прямом влиянии на уровень адипонектина не только «Аторвастатина», но и «Лозартана», который, по данным литературы, имеет способность повышать концентрацию этого гормона в сыворотке крови (табл. 2).

У больных 2-й группы в результате лечения отмечены: снижение ИЛ-6 в 2,6 раза ($p < 0,01$) у всех 39 пациентов, лептина – в 1,46 раза ($p < 0,05$) у 24 (61,54 %) пациентов; при этом у 15 (38,46 %) пациентов эти изменения были незначительными. Повышение уровня гормона жировой ткани отмечено у 31 (79,49 %) пациента, а существенное повышение уровня адипонектина – у 23 (58,97 %) пациентов ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблица 2

**Изменение иммуноферментных показателей
у пациентов в 1-й и 2-й группе до и после лечения**

Показатели (норма)	До лечения	После лечения
1-я группа («Лозартан» + «Аторвастатин» + урсодезоксихолевая кислота) (M ± m) (n = 26)		
Интерлейкин-6 (1,5–7 пг/мл)	8,72 ± 1,11	3,13 ± 0,31*
Лептин (для женщин – 0,5–13,8 нг/мл, для мужчин – 1,1–27,6 нг/мл)	35,12 ± 2,89	28,24 ± 2,09**
Адипонектин (для женщин – 11,7 мкг/м, для мужчин – 7,9 мкг/мл)	16,05 ± 1,08	23,10 ± 1,61**

2-я группа («Телмисартан» + «Аторвастатин» + урсодезоксихолевая кислота) (M ± m) (n = 39)		
Интерлейкин-6 (1,5–7 пг/мл)	9,62 ± 0,87	3,67 ± 0,54*
Лептин (для женщин – 0,5–13,8 нг/мл, для мужчин – 1,1–27,6 нг/мл)	45,03 ± 4,12	30,75 ± 2,93**.
Адипонектин (для женщин – 11,7 мкг/м, для мужчин – 7,9 мкг/мл)	17,07 ± 0,37	27,04 ± 0,35*.

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения, ** – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения. • – $p < 0,05$ вероятность изменений под влиянием комплексной терапии при сравнении показателей 1-й и 2-й группы.

Как видно из табл. 3, уровень ИЛ-6 статистически значимо снижался у пациентов в обеих группах ($p < 0,05$) при применении как «Лозартана», так и «Телмисартана», с незначительным преимуществом этого показателя у пациентов 1-й группы. Концентрация лепти-

на достоверно снижалась при применении обоих препаратов, но с преимуществом во 2-й группе пациентов, получавших «Телмисартан» ($p < 0,05$). Уровень адипонектина снижался у пациентов в обеих группах с достоверным снижением во 2-й группе ($p < 0,05$).

Таблица 3

Сравнительная характеристика изменений иммуноферментных показателей у пациентов 1-й и 2-й группы под влиянием комплексного лечения

Показатель	1-я группа: «Лозартан» + «Аторвастатин» + УДХК		% изменений	2-я группа: «Телмисартан» + «Аторвастатин» + УДХК		% изменений
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
ИЛ-6	8,71 ± 1,12	3,11 ± 0,41	↓ 64,2 *	9,37 ± 0,56	3,58 ± 0,50	↓ 61,7 *
Лептин	34,55 ± 3,12	27,32 ± 2,10	↓ 20,9 *	45,64 ± 4,13	31,73 ± 3,03	↓ 30,4 *.
Адипонектин	15,75 ± 1,03	22,30 ± 1,58	↑ 41,5 *	16,17 ± 0,36	26,04 ± 0,55	↑ 61,0 *.

Примечание: УДХК – урсодезоксихолевая кислота; * – $p < 0,05$ вероятность до и после лечения; • – $p < 0,05$ вероятность изменения под влиянием комплексной терапии при сравнении пациентов 1-й и 2-й группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования показывают, что важной характеристикой действия комбинации сартанов, «Аторвастатина» и урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с коморбидной патологией является свойство улучшать клиническую симптоматику, нормализовать гемодинамические показатели, в частности: снижать уровень систолического и диастолического артериального давления, увеличивать фракцию выброса, уменьшать размеры левых отделов сердца, индекс массы миокарда левого желудочка и массы миокарда. Также под действием этой комбинации препаратов снижался уровень провоспалительного фактора ИЛ-6 и повышался уровень адипонектина.

Сравнение плейотропного эффекта «Лозартана» или «Телмисартана» у пациентов с артериальной гипертензией на фоне неалкогольной жировой болезни

печени показало лучшую эффективность «Телмисартана» при лечении этой коморбидной патологии в связи с его более выраженной способностью улучшать гемодинамические показатели: снижать систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений ($p < 0,01$), уменьшать размеры левого предсердия, снижать индекс массы миокарда левого желудочка, а также достоверно повышать уровень лептина и адипонектина по сравнению с «Лозартаном», а в сочетании с «Аторвастатином» – снижать уровни триглицеридов ($p < 0,01$).

Полученные результаты положительного влияния на уровень адипонектина и провоспалительных цитокинов совпадают с данными литературных сообщений, где выявлено положительное влияние комбинированной терапии [26].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tana C., Ballestri S., Ricci F., Vincenzo A., Ticinesi A., Gallina S., Giamberardino M. A., Cipollone F., Sutton R., Vettor R., Fedorowski A., Meschi T. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications // *Int J Environ Res Public Health*. 2019. Vol. 16, Is. 17. P. 3104. DOI 10.3390/ijerph16173104.
2. Zhu J.-Z., Hollis-Hansen K., Wan X.-Y., Fei S.-J., Pang X.-L., Meng F.-D., Yu C.-H., Li Y.-M. Clinical Guidelines of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review // *World J Gastroenterol*. 2016. Vol. 22, Is. 36. P. 8226–8233. DOI 10.3748/wjg.v22.i36.8226.
3. Narayan J., Das H. S., Nath P., Singh A., Mishra D., Padhi P. K., Singh S. P. Endothelial Dysfunction, a Marker of Atherosclerosis, Is Independent of Metabolic Syndrome in NAFLD Patients // *Int J Hepatol*. 2020. No. 2020. P. 1825142. DOI 10.1155/2020/1825142.
4. Lau L. H. S., Wong S. H. Microbiota, Obesity and NAFLD // *Adv Exp Med Biol*. 2018. Vol. 1061. P. 111–125. DOI 10.1007/978-981-10-8684-7_9.
5. Cobbina E., Akhlaghi F. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) – Pathogenesis, Classification, and Effect on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters // *Drug Metab Rev*. 2017. Vol. 49, Is. 2. P. 197–211. DOI 10.1080/03602532.2017.1293683.
6. Idalsoaga F., Kulkarni A. V., Mousa O. Y., Arrese M., Arab J. P. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Alcohol-Related Liver Disease: Two Intertwined Entities // *Front Med (Lausanne)*. 2020. Vol. 7. P. 448. DOI 10.3389/fmed.2020.00448.
7. Torre S. D. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Canonical Example of Metabolic Inflammatory-Based Liver Disease Showing a Sex-Specific Prevalence: Relevance of Estrogen Signaling // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. P. 572490. DOI 10.3389/fendo.2020.572490.
8. Rinaldi L., Pafundi P. C., Galiero R., Caturano A., Morone M. V., Silvestri C., Giordano M., Salvatore T., Sasso F. C. Mechanisms of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Metabolic Syndrome. A Narrative Review // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10, Is. 2. P. 270. DOI 10.3390/antiox10020270.
9. Shao M., Ye Z., Qin Y., Wu T. Abnormal Metabolic Processes Involved in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Review) // *Exp Ther Med*. 2020. Vol. 20, Is. 5. P. 26. DOI 10.3892/etm.2020.9154.
10. Arroyave-Ospina J. C., Wu Z., Geng Y., Moshage H. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Implications for Prevention and Therapy // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10, Is. 2. P. 174. DOI 10.3390/antiox10020174.
11. Bovi A. P. D., Marciano F., Mandato C., Siano M. A., Savoia M., Vajro P. Oxidative Stress in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. An Updated Mini Review // *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. P. 595371. DOI 10.3389/fmed.2021.595371.
12. Alsadoon A., Hassanian M., Alkhalidi H. et al. Endothelial Dysfunction in Nonalcoholic Steatohepatitis with Low Cardiac Disease Risk // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10. P. 8825. DOI 10.1038/s41598-020-65835-y.
13. Valle-Martos R., Valle M., Martos R., Cañete R., Jiménez-Reina L., Cañete M. D. Liver Enzymes Correlate with Metabolic Syndrome, Inflammation, and Endothelial Dysfunction in Prepubertal Children with Obesity // *Front Pediatr*. 2021. Vol. 9. P. 629346. DOI 10.3389/fped.2021.629346.
14. Arslan U., Yenerçag M. Relationship Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Heart Disease // *World J*

REFERENCES

1. Tana C., Ballestri S., Ricci F., Vincenzo A., Ticinesi A., Gallina S., Giamberardino M. A., Cipollone F., Sutton R., Vettor R., Fedorowski A., Meschi T. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications // *Int J Environ Res Public Health*. 2019. Vol. 16, Is. 17. P. 3104. DOI 10.3390/ijerph16173104.
2. Zhu J.-Z., Hollis-Hansen K., Wan X.-Y., Fei S.-J., Pang X.-L., Meng F.-D., Yu C.-H., Li Y.-M. Clinical Guidelines of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review // *World J Gastroenterol*. 2016. Vol. 22, Is. 36. P. 8226–8233. DOI 10.3748/wjg.v22.i36.8226.
3. Narayan J., Das H. S., Nath P., Singh A., Mishra D., Padhi P. K., Singh S. P. Endothelial Dysfunction, a Marker of Atherosclerosis, Is Independent of Metabolic Syndrome in NAFLD Patients // *Int J Hepatol*. 2020. No. 2020. P. 1825142. DOI 10.1155/2020/1825142.
4. Lau L. H. S., Wong S. H. Microbiota, Obesity and NAFLD // *Adv Exp Med Biol*. 2018. Vol. 1061. P. 111–125. DOI 10.1007/978-981-10-8684-7_9.
5. Cobbina E., Akhlaghi F. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) – Pathogenesis, Classification, and Effect on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters // *Drug Metab Rev*. 2017. Vol. 49, Is. 2. P. 197–211. DOI 10.1080/03602532.2017.1293683.
6. Idalsoaga F., Kulkarni A. V., Mousa O. Y., Arrese M., Arab J. P. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Alcohol-Related Liver Disease: Two Intertwined Entities // *Front Med (Lausanne)*. 2020. Vol. 7. P. 448. DOI 10.3389/fmed.2020.00448.
7. Torre S. D. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Canonical Example of Metabolic Inflammatory-Based Liver Disease Showing a Sex-Specific Prevalence: Relevance of Estrogen Signaling // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. P. 572490. DOI 10.3389/fendo.2020.572490.
8. Rinaldi L., Pafundi P. C., Galiero R., Caturano A., Morone M. V., Silvestri C., Giordano M., Salvatore T., Sasso F. C. Mechanisms of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Metabolic Syndrome. A Narrative Review // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10, Is. 2. P. 270. DOI 10.3390/antiox10020270.
9. Shao M., Ye Z., Qin Y., Wu T., Abnormal Metabolic Processes Involved in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Review) // *Exp Ther Med*. 2020. Vol. 20, Is. 5. P. 26. DOI 10.3892/etm.2020.9154.
10. Arroyave-Ospina J. C., Wu Z., Geng Y., Moshage H. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Implications for Prevention and Therapy // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10, Is. 2. P. 174. DOI 10.3390/antiox10020174.
11. Bovi A. P. D., Marciano F., Mandato C., Siano M. A., Savoia M., Vajro P. Oxidative Stress in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. An Updated Mini Review // *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. P. 595371. DOI 10.3389/fmed.2021.595371.
12. Alsadoon A., Hassanian M., Alkhalidi H. et al. Endothelial Dysfunction in Nonalcoholic Steatohepatitis with Low Cardiac Disease Risk // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10. P. 8825. DOI 10.1038/s41598-020-65835-y.
13. Valle-Martos R., Valle M., Martos R., Cañete R., Jiménez-Reina L., Cañete M. D. Liver Enzymes Correlate with Metabolic Syndrome, Inflammation, and Endothelial Dysfunction in Prepubertal Children with Obesity // *Front Pediatr*. 2021. Vol. 9. P. 629346. DOI 10.3389/fped.2021.629346.
14. Arslan U., Yenerçag M. Relationship Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Heart Disease // *World J*

- Clin Cases. 2020. Vol. 8, Is. 20. P. 4688–4699. DOI 10.12998/wjcc.v8.i20.4688.
15. Rosato V., Masarone M., Dallio M., Federico A., Aglitti A., Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome // *Int J Environ Res Public Health*. 2019. Vol. 16, Is. 18. P. 3415. DOI 10.3390/ijerph16183415.
16. Marchisello S., Di Pino A., Scicali R., Urbano F., Piro S., Purrello F., Rabuazzo M. A. Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, Is. 8. P. 1948. DOI 10.3390/ijms20081948.
17. Itier R., Guillaume M., Ricci J.-E., Roubille F., Delarche N., Picard F., Galinier M., Roncalli J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Pathophysiology to Practical Issues // *ESC Heart Fail*. 2021. Vol. 8, Is. 2. P. 789–798. DOI 10.1002/ehf2.13222.
18. Borém L. M. A., Neto J. F. R., Brandi I. V., Lelis D. F., Santos S. H. S. The Role of Angiotensin II Type I Receptor Blocker Telmisartan in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Brief Review // *Hypertens Res*. 2018. Vol. 41, Is. 6. P. 394–405. DOI 10.1038/s41440-018-0040-6.
19. Mantovani A., Dalbeni A. Treatments for NAFLD: State of Art // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, Is. 5. P. 2350. DOI 10.3390/ijms22052350.
20. Athyros V. G., Boutari C., Stavropoulos K., Anagnostis P., Imprialos K. P., Doumas M., Karagiannis A. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk // *Curr Vasc Pharmacol*. 2018. Vol. 16, Is. 3. P. 246–253. DOI 10.2174/1570161115666170621082910.
21. Doumas M., Imprialos K., Dimakopoulou A., Stavropoulos K., Binas A., Athyros V. G. The Role of Statins in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Curr Pharm Des*. 2018. Vol. 24, Is. 38. P. 4587–4592. DOI 10.2174/1381612825666190117114305.
22. Mikami K., Endo T., Sawada N., Igarashi G., Kimura M., Hasegawa T., Iino C., Tomita H., Sawada K., Nakaji S., Matsuzaka M., Torok N., Fukuda S. Leptin/Adiponectin Ratio Correlates with Hepatic Steatosis but Not Arterial Stiffness in Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Japanese Population // *Cytokine*. 2020. Vol. 126. P. 154927. DOI 10.1016/j.cyt.2019.154927.
23. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. 2019 // *Рос. кардиол. журн*. 2020. № 25 (5). С. 121–193. DOI 10.15829/1560-4071-2020-3826.
24. Федорова Т. А., Иванова Е. А., Семененко Н. А., Ройтман А. П., Тазина С. Я., Лощиц Н. В., Рыбакова М. К. Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом // *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Т. 15, № 20. С. 10–16. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-20-10-16.
25. Ткаченко Л. И., Малеев В. В. Роль системного воспаления в патогенезе инсулинорезистентности и метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С // *Терапевтический архив*. 2018. № 11. С. 24–31. DOI: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890114-31>.
26. Беляева О. Д., Бровин Д. Л., Березина А. В., Каронова Т. Л., Чубенко Е. А., Баранова Е. И., Беркович О. А. Уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. 2014. Т. 20, № 5. С. 43–50. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-442-449>.
- Clin Cases. 2020. Vol. 8, Is. 20. P. 4688–4699. DOI 10.12998/wjcc.v8.i20.4688.
15. Rosato V., Masarone M., Dallio M., Federico A., Aglitti A., Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome // *Int J Environ Res Public Health*. 2019. Vol. 16, Is. 18. P. 3415. DOI 10.3390/ijerph16183415.
16. Marchisello S., Di Pino A., Scicali R., Urbano F., Piro S., Purrello F., Rabuazzo M. A. Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, Is. 8. P. 1948. DOI 10.3390/ijms20081948.
17. Itier R., Guillaume M., Ricci J.-E., Roubille F., Delarche N., Picard F., Galinier M., Roncalli J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Pathophysiology to Practical Issues // *ESC Heart Fail*. 2021. Vol. 8, Is. 2. P. 789–798. DOI 10.1002/ehf2.13222.
18. Borém L. M. A., Neto J. F. R., Brandi I. V., Lelis D. F., Santos S. H. S. The Role of Angiotensin II Type I Receptor Blocker Telmisartan in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Brief Review // *Hypertens Res*. 2018. Vol. 41, Is. 6. P. 394–405. DOI 10.1038/s41440-018-0040-6.
19. Mantovani A., Dalbeni A. Treatments for NAFLD: State of Art // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, Is. 5. P. 2350. DOI 10.3390/ijms22052350.
20. Athyros V. G., Boutari C., Stavropoulos K., Anagnostis P., Imprialos K. P., Doumas M., Karagiannis A. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk // *Curr Vasc Pharmacol*. 2018. Vol. 16, Is. 3. P. 246–253. DOI 10.2174/1570161115666170621082910.
21. Doumas M., Imprialos K., Dimakopoulou A., Stavropoulos K., Binas A., Athyros V. G. The Role of Statins in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Curr Pharm Des*. 2018. Vol. 24, Is. 38. P. 4587–4592. DOI 10.2174/1381612825666190117114305.
22. Mikami K., Endo T., Sawada N., Igarashi G., Kimura M., Hasegawa T., Iino C., Tomita H., Sawada K., Nakaji S., Matsuzaka M., Torok N., Fukuda S. Leptin/Adiponectin Ratio Correlates with Hepatic Steatosis but Not Arterial Stiffness in Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Japanese Population // *Cytokine*. 2020. Vol. 126. P. 154927. DOI 10.1016/j.cyt.2019.154927.
23. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk // *Russian Journal of Cardiology*. 2020. No. 25 (5). P. 121–193. DOI 10.15829/1560-4071-2020-3826. (In Russian).
24. Fedorova T. A., Ivanova E. A., Semenenko N. A., Roitman A. P., Tazina S. Ya., Loshchits N. V., Rybakova M. K. Clinical and Laboratory Aspects of Chronic Heart Failure in Patients with Metabolic Syndrome // *Effective Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 15, No. 20. P. 10–16. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-20-10-16. (In Russian).
25. Tkachenko L. I., Maleev V. V. The Role of Systemic Inflammation in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Hepatitis C // *Theurapeutic Archive*. 2018. No. 11. P. 24–31. DOI: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890114-31>. (In Russian).
26. Belyaeva O. D., Brovin D. L., Berezina A. V., Karonova T. L., Chubenko E. A., Baranova E. I., Berkovich O. A. Total and High-Molecular Weight Adiponectin Level in Hypertensive Women with Abdominal Obesity // *Arterial Hypertension*. 2014. Vol. 20, No. 5. P. 43–50. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-442-449>. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ORCID: 0000-0002-6395-1626.

ResearcherID: ABB-1749-2021.

Scopus ID: 56362811400.

Author ID: 665794.

E-mail: efremova@bsu.edu.ru

Чернобай Павел Егорович – аспирант, Медицинский институт, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия.

ORCID: 0000-0002-5040-018X.

E-mail: 699143@bsu.edu.ru

Погурельская Елена Павловна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения реабилитации, Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина.

ORCID: 0000-0003-4717-6823.

E-mail: selenaoonx@gmail.com

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

ORCID: 0000-0002-6129-0625.

ResearcherID: AAM-6792-2020.

Scopus ID: 55439853800.

Author ID: 662737.

E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

ABOUT THE AUTHORS

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

ORCID: 0000-0002-6395-1626.

ResearcherID: ABB-1749-2021.

Scopus ID: 56362811400.

Author ID: 665794.

E-mail: efremova@bsu.edu.ru

Pavel E. Chernobay – Postgraduate, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia.

ORCID: 0000-0002-5040-018X.

E-mail: 699143@bsu.edu.ru

Elena P. Pogurelskaya – Candidate of Sciences (Medicine), Researcher, Department of Rehabilitation, National Scientific Centre «Institute of Cardiology named after N. D. Strazhesko», National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine.

ORCID: 0000-0003-4717-6823.

E-mail: selenaoonx@gmail.com

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

ORCID: 0000-0002-6129-0625.

ResearcherID: AAM-6792-2020.

Scopus ID: 55439853800.

Author ID: 662737.

E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

БИЛИАРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ РЕЗЕКЦИЯХ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ

Д. П. Кислицин^{1,2}, И. Г. Шакиров^{1,2}, Н. А. Колмачевский¹,
А. А. Чернов^{1,2}, В. В. Букирь¹

¹ Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

Цель – выявить закономерность формирования билиарных осложнений после резекций печени у пациентов с паразитарной инвазией *Opisthorchis felinus*; изучить эффективность применения дренирования желчных протоков в качестве профилактики указанных осложнений. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 241 пациента, проходившего хирургическое лечение с различным объемом резекции печени в Центре хирургии печени и поджелудочной железы Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска в период с 2008 по 2019 г. Для исследования отобраны 134 клинических случая с разделением их на 2 группы: 37 пациентов – с описторхозной инвазией; 97 пациентов – без выявленной описторхозной инвазии. Наружное дренирование желчных протоков как вариант временной билиарной декомпрессии после резекции печени применялось у ряда пациентов с признаками паразитарного холангита. **Результаты.** Желчеистечение отмечено у 22,4 % (30) прооперированных пациентов, что свидетельствует о статистически значимом повышении риска данного осложнения у пациентов с описторхозной инвазией.

Ключевые слова: резекция печени, желчеистечение, билиарные осложнения, описторхоз, наружное дренирование.

Шифр специальности: 14.01.17 Хирургия.

Автор для переписки: Кислицин Дмитрий Петрович, e-mail: dr-dk@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Различные разновидности резекций печени, без- условно, можно назвать основным методом лечения доброкачественных и злокачественных новообразований печени, а также других очаговых заболе-

ваний этой области. При этом послеоперационные желчеистечения у пациентов после хирургических вмешательств в области печени являются серьезной проблемой современной хирургической гепатоло-

BILIARY COMPLICATIONS AFTER HEPATECTOMY WITH OPISTHORCHIASIS INVASION

D. P. Kislitsin^{1,2}, I. G. Shakirov^{1,2}, N. A. Kolmachevsky¹,
A. A. Chernov^{1,2}, V. V. Bukir¹

¹ District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

The study aims to find the patterns of biliary complications formation following hepatectomy in patients with parasitic invasion, *Opisthorchis felinus*, to analyze the efficacy of application of bile ducts drainage as a way of preventive measures for the aforementioned complications. **Material and methods.** The retrospective analysis of disease records of 241 patients, who got surgical treatment with different hepatectomy in the District Center of Liver and Pancreas Gland Surgery for the period of 2008–2019, has been carried out. 134 clinical cases were selected for the study and divided into 2 groups. The first group included 37 patients with the opisthorchiasis invasion, the second group included 97 patients without diagnosed opisthorchiasis invasion. External drainage of bile ducts has been used as an option of temporary biliary decompression after hepatectomy in patients with signs of parasite cholangitis. **Results.** The statistically significant increase of risk of the complication in patients with opisthorchiasis invasion has been substantiated by the bile leakage examined in 22.4 % (30) patients who underwent surgery.

Keywords: hepatectomy, bile leakage, biliary complications, opisthorchiasis, external drainage.

Code: 14.01.17 Surgery.

Corresponding Author: Dmitry P. Kislitsin, e-mail: dr-dk@yandex.ru

гии. Частота вышеуказанного осложнения при резекциях печени, по данным современной литературы, составляет от 4,8 до 15,6 % [1–7]. При развитии данного хирургического осложнения увеличивается частота других послеоперационных осложнений и послеоперационная летальность [8], удлиняются сроки нахождения внутрибрюшных дренажей, пребывания пациента в хирургическом стационаре, в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии, и, соответственно, ухудшается качество жизни больного.

Opisthorchis felinus – это трематода, паразитирующая в желчных протоках рыбоядных животных и человека, оказывающая при этом огромное негативное влияние на организм. Обь-Иртышский регион – эндемичная зона по заболеваемости описторхозом (*Opisthorchis felinus*) [9], Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, в частности, является наиболее неблагоприятным по этому показателю. Такие факторы патогенеза данного заболевания, как значительное увеличение количества продуцируемой желчи, вторичный склерозирующий холангит, стриктуры большого дуоденального сосочка, наличие вторичной инфекции, аллергическое воздействие на стенку протоков и эпизоды билиарной гипертензии (вследствие обструкции паразитами желчных протоков) [10], увеличивают риск развития билиарных осложнений.

Несмотря на значимость и распространенность вышеуказанной хирургической патологии, а также оснащенность высокотехнологичным хирургическим инструментарием, до сих пор не существует доказанных методов профилактики билиарных осложнений [11]. Однако, учитывая вышеуказанные звенья патогенеза описторхоза и высокий риск желчеистечения у пациентов с данной патологией, метод наружного дренирования желчных протоков заслуживает наибольшего внимания, что подтверждают результаты проведенного ретроспективного анализа послеоперационных билиарных осложнений с возможными вариантами профилактики желчеистечений на фоне паразитарной инвазии билиарного дерева *Opisthorchis felinus*.

Цель – выявить закономерность формирования билиарных осложнений после резекций печени у пациентов с паразитарной инвазией *Opisthorchis felinus*, изучить эффективность применения дренирования желчных протоков в качестве их профилактики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 241 пациента, проходившего лечение в Центре хирургии печени и поджелудочной железы Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска в период с 2008 по 2019 г. Проведение научного исследования было одобрено администрацией больницы.

Для исследования отобраны 134 клинических случая резекций печени у пациентов с паразитарной инвазией *Opisthorchis felinus*. Критерии исключения:

- пациенты с реконструктивными вмешательствами на желчных протоках;
- пациенты с комбинированными и расширенными вмешательствами (резекции печени, дополненные панкреатэктомией, эхинококкэктомией, радиочастотной абляцией метастазов опухоли);
- пациенты с послеоперационной летальностью до трех суток.

В дальнейшем истории болезни пациентов были разделены на две группы: 37 пациентов – с описторхозной инвазией; 97 пациентов – без описторхозной инвазии. Возраст пациентов составил от 23 до 83 лет, медиана – 53 года. Объем резекций печени систематизирован на основании Рекомендаций по резекции печени (Liver Resection Guidelines. International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA) Brisbane, 2000) и классификации сегментов С. Couinaud. Атипичные резекции были классифицированы как малые (резекция в пределах 1 сегмента) и большие (резекция в пределах, выходящих за 1 сегмент).

Желчеистечение определено:

- появлением желчи в абдоминальных дренажах на третьи сутки и/или через трое суток после операции;
- наличием билломы брюшной полости, выявленной при компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ультразвуковом исследовании брюшной полости и верифицированной с помощью чрезкожной пункции;
- релапаротомией по поводу желчного перитонита.

Степень тяжести желчеистечения идентифицирована по классификации Международной исследовательской группы хирургии печени (International Study Group for Liver Surgery – ISGLS), тяжесть хирургических осложнений – по классификации Clavien – Dindo.

Описторхозная инвазия была верифицирована:

- а) интраоперационно, при визуализации паразитов в желчных протоках;
- б) при патогистологическом исследовании;
- в) с помощью иммуноферментного анализа;
- г) при обнаружении яиц возбудителя в кале.

В качестве методов наружного дренирования желчных протоков применялось дренирование холедоха по Холстеду – Пиковскому и Вишневскому либо дренирование внутривеночных желчных протоков ремнанта через культю долевого протока после обширной резекции печени.

Анализ статистических данных проведен с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0. Критерий Манна – Уитни использован в качестве простого непараметрического метода сравнения количественных данных, для сравнения качественных признаков применен критерий χ^2 с поправкой Йетса. Также рассчитано отношение шансов с 95 %-м доверительным интервалом для более точного анализа оцениваемых параметров. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы сравнения признаны однородными с учетом возраста и пола. Желчеистечение отмечено у 22,4 % (30) прооперированных пациентов. Выявлено статистически достоверное повышение риска данного осложнения у пациентов с описторхозной инвазией: 43,2 vs 14,4 % ($\chi^2 = 11,19$ odds ratio (OR); 4,517; 95 % confidence interval (CI); 1,91 to 10,7; $p < 0,001$ (0,000822). На фоне хронического описторхоза выявлено статистически значимое увеличение количества дней пребывания в стационаре ($p < 0,0001$), в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ($p = 0,0424$), и почти двукратное увеличение сроков наличия абдоминальных улавливающих дренажей

($p = 0,0008$). При этом отсутствует корреляция наличия описторхоза и маркеров механической желтухи – общего билирубина ($p = 0,4593$) и прямого билирубина ($p = 0,575$), что свидетельствует о низком уровне специфичности выявления описторхоза по данным показателям.

Схожие результаты можно увидеть при сравнении групп пациентов с желчеистечением и без него, что, безусловно, тоже является критерием высокой степени корреляции между описторхозом и желчеистечением (табл. 1–2).

Таблица 1

Характеристика групп оперированных пациентов

Показатель	Описторхоз + n = 37 (%)	Описторхоз – n = 97 (%)	Оценка статистической значимости $p < 0,05$
Возраст (диапазон)	53 (33–71)	51 (22–83)	-
Пол	Мужской – 21 (56,8 %)	Мужской – 36 (37,1 %)	-
	Женский – 16 (43,2 %)	Женский – 61 (62,9 %)	-
Доступ	Лапароскопические операции – 2 (5,4 %)	Лапароскопические операции – 18 (18,6 %)	-
	Лапаротомии – 35 (94,6 %)	Лапаротомии – 79 (81,4 %)	-
Желчеистечение	16 (43,2 %)	14 (14,4 %)	0,000822
А	0	0	-
В	14 (37,8 %)	14 (14,4 %)	-
С	2 (5,4 %)	0	-
Количество суток с абдоминальными дренажами	26 (5–103)	14 (2–101)	0,00008
Койко-дни	31 (6–90)	19 (4–67)	< 0,00001
Койко-дни в ОРИТ*	2 (0–5)	1 (0–13)	0,00424
Общий билирубин, ммоль/л	17,5 (1,2–215)	12,6 (4,3–96)	0,4593
Прямой билирубин, ммоль/л	6,1 (0,5–118)	2,8 (0,5–22,8)	0,57548

Примечание: *ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 2

Сравнение пациентов с наличием желчеистечения и без него

Показатель	Желчеистечение + n = 30 (%)	Желчеистечение – n = 104 (%)	Оценка досто- верности $p < 0,05$
Возраст (диапазон)	55 (25–69)	52 (23–83)	0,25014
Пол	Мужской – 19 (63,3 %)	Мужской – 38 (36,5 %)	0,016
	Женский – 11 (36,7 %)	Женский – 66 (63,5 %)	
Доступ	Лапароскопические операции – 2 (6,7 %)	Лапароскопические операции – 18 (17,3 %)	0,24
	Лапаротомии – 28 (93,3 %)	Лапаротомии – 86 (82,7 %)	
Описторхоз	Присутствует – 16 (53,3 %)	Присутствует – 21 (20,2 %)	0,000822
	Отсутствует – 14 (42,7 %)	Отсутствует – 83 (79,8 %)	
Количество дней с абдоминальными дренажами	42 (10–103)	10 (2–50)	< 0,00001
Койко-дни	40 (20–90)	20 (4–53)	< 0,00001
Койко-дни в ОРИТ*	3 (3–13)	1 (0–8)	< 0,00001

Примечание: *ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Большая часть резекций печени выполнена в анатомическом варианте (52,2 %), атипичные резекции были сделаны в 47,8 % случаев. Из анатомических вариантов резекций печени по соотношению количества операций выделяются обширные резекции 1-го порядка (т. е. гемигепатэктомии), выполненные в 40 (57,1 %) случаях. Также обращает на себя внимание закономерное увеличение случаев билиарных осложнений среди других вариантов резекций – у 17 (42,5 %) пациентов.

Подобная тенденция (увеличение риска билиарных осложнений при увеличении площади резециро-

ванной печени) выявлена и в группе с атипичными резекциями печени, где наблюдается увеличение частоты желчеистечений в группе «больших резекций», однако данные различия статистически незначимы: 13,9 vs 7,1 % odds ratio (OR); 2,2581; 95 % confidence interval (CI); 0,40 to 12,58; $p < 0,44$. Общая частота билиарных осложнений выше в группе с анатомическими резекциями печени: 32,8 vs 10,9 % ($\chi^2 = 5,0$) odds ratio (OR); 3,00; 95 % confidence interval (CI); 1,2 to 7,5; $p < 0,05$ (0,025), что не соответствует общемировым тенденциям, согласно которым атипичная резекция печени увеличивает риск желчеистечения [4] (табл. 3).

Таблица 3

**Выполненные операции, классифицированные по объему
резецированной части печени, n = 134**

Показатель	Анатомические резекции печени по IHPBA (Brisbane, 2000) и C. Couinaud, n = 70 (%)				Атипичные резекции печени, n = 64 (%)	
	Резекции 1-го раздела (ГГЭ)	в т. ч. РГГЭ	Резекции 2-го раздела (СКЭ)	Резекции 3-го раздела (СГЭ)	Резекция одного сегмента	Резекция более одного сегмента
Объем резекции печени						
Количество операций	40 (57,2 %)	13 (18,6 %)	26 (37,1 %)	4 (5,7 %)	28 (43,7 %)	36 (52,3 %)
Желчеистечения, по группам*	17 (42,5 %)	1 (7,7 %)	5 (19,2 %)	1 (25 %)	2 (7,1 %)	5 (13,9 %)
Желчеистечения, суммарно	23 (32,8 %)				7 (10,9 %)	

Примечания: ГГЭ – гемигепатэктомия, РГГЭ – расширенная гемигепатэктомия, СКЭ – секционэктомия, СГЭ – сегментэктомия.
* – процент желчеистечений в данном случае рассчитан индивидуально для каждой группы.

В послеоперационном периоде осложнения (III–V градации по классификации Clavien – Dindo) в группе пациентов с наличием описторхоза составили 27 %, у пациентов без паразитарной инвазии – 16,4 %.

Летальный исход в двух случаях отмечен в группе больных без описторхоза вследствие объемной резекции на фоне цирроза с развитием печеночно-клеточной недостаточности (табл. 4).

Таблица 4

Послеоперационные осложнения у пациентов по Clavien – Dindo

Степень осложнений	Общее количество n = 134 (%)	Описторхоз + n = 37 (%)	Описторхоз – n = 97 (%)
III	20 (14,9 %)	8 (21,6 %)	12 (12,4 %)
IIIa	3 (2,2 %)	1 (2,7 %)	2 (2,0 %)
IIIb	17 (12,7 %)	7 (18,9 %)	10 (10,4 %)
IV	4 (3,0 %)	2 (5,4 %)	2 (2,0 %)
IVa	4 (3,0 %)	2 (5,4 %)	2 (2,0 %)
IVb	-	-	-
V	2 (1,5 %)	-	2 (2,0 %)
Суммарно	26 (19,6 %)	10 (27 %)	16 (16,4 %)

Анализ данных привел к неоднозначным результатам. В группе дренированных пациентов частота билиарных осложнений была почти вдвое выше, чем в группе недренированных пациентов: 36,7 vs 18,7 % ($\chi^2 = 3,54$) odds ratio (OR); 2,59; 95 % confidence interval (CI); 1,06 to 6,33 ($p = 0,0599$). Однако статистическая

значимость низкая, поэтому результаты трактовать затруднительно. Исследование зависимости между желчеистечением и дренированием желчных путей в группе с описторхозом ($p = 0,841$) и в группе без описторхоза ($p = 0,999$) показывает отсутствие корреляции этих двух явлений (табл. 5).

Использование билиарного дренирования на фоне инвазии пациентов описторхозом

Показатель	Описторхоз + n = 37 (%)		Описторхоз – n = 97 (%)	
Наружное дренирование	+19 (51,3 %)	–18 (48,7 %)	+11 (11,3%)	–86 (88,7 %)
Желчеистечение*	9 (47,4 %)	7 (38,9%)	2 (18,2 %)	12 (13,9 %)
B	7	6	2	12
C	1	1	0	0
Суммарно	26 (19,6 %)	10 (27 %)	16 (16,4 %)	

Примечание: * – процент желчеистечений в данном случае рассчитан индивидуально для каждой группы.

Тем не менее следует учитывать, что дренирование как в общемировой практике [12–15], так и в нашей клинике чаще применялось в наиболее сложных случаях, в том числе при массивной описторхозной инвазии с выраженными явлениями паразитарного холангита и папиллита и признаками билиарной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружена четкая корреляционная зависимость между наличием описторхоза и повышением риска формирования билиарных осложнений у пациентов после резекций печени. На фоне описторхозной инвазии возрастает также частота и тяжесть послеоперационных осложнений и, соответственно, увеличиваются сроки нахождения пациентов в стационаре.

По результатам исследования желчеистечение выявлено в 22,4 % случаев после резекций печени, что,

по данным современной литературы, значительно выше показателя такого осложнения в мировой хирургической практике. Однако можно с высокой долей вероятности утверждать, что большая часть данных осложнений у пациентов связана с хроническим описторхозом, поскольку у пациентов без описторхозной инвазии процент желчеистечения сопоставим с общемировыми данными.

Согласно проведенному анализу использование различных методик дренирования желчных путей не уменьшает риск билиарных осложнений, однако, учитывая, что дренирование применяли у пациентов с заведомо более высоким риском желчеистечений, целесообразно провести расширенное исследование по данной теме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Martin A. N., Narayanan S., Turrentine F. E., Bauer T. W., Adams R. B., Stukenborg G. J., Zaydfudim V. M. Clinical Factors and Postoperative Impact of Bile Leak After Liver Resection // J Gastrointest Surg. 2018. Vol. 22. P. 661–667. DOI 10.1007/s11605-017-3650-4.
- Sakamoto K., Tamesa T., Yukio T., Tokuhisa Y., Maeda Y., Oka M. Risk Factors and Managements of Bile Leakage After Hepatectomy // World J Surg. 2016. Vol. 40. P. 182–189. DOI 10.1007/s00268-015-3156-8.
- Koch M., Garden O. J., Padbury R. et al. Bile Leakage After Hepatobiliary and Pancreatic Surgery: A Definition and Grading of Severity by the International Study Group of Liver Surgery // Surgery. 2011. Vol. 149, Is. 5. P. 680–688. DOI 10.1016/j.surg.2010.12.002.
- Kajiwarra T., Midorikawa Y., Yamazaki S., Higaki T., Nakayama H., Moriguchi M., Takayama T. Clinical Score to Predict the Risk of Bile Leakage After Liver Resection // BMC Surg. 2016. Vol. 16. P. 30. DOI 10.1186/s12893-016-0147-0.
- Donadon M., Costa G., Cimino M., Procopio F., Del Fabbro D., Palmisano A., Torzilli G. Diagnosis and Management of Bile Leaks After Hepatectomy: Results of a Prospective Analysis of 475 Hepatectomies // World J Surg. 2016. Vol. 40. P. 172–181. DOI 10.1007/s00268-015-3143-0.
- Тимошенкова А. В., Катанов Е. С., Долгов О. Ю., Прокопьев С. А. Факторы риска развития желчеистечения после резекции печени // Современ. проблемы науки и образования. 2018. № 2. URL: [http://www.science-](http://www.science-education.ru/)

REFERENCES

- Martin A. N., Narayanan S., Turrentine F. E., Bauer T. W., Adams R. B., Stukenborg G. J., Zaydfudim V. M. Clinical Factors and Postoperative Impact of Bile Leak After Liver Resection // J Gastrointest Surg. 2018. Vol. 22. P. 661–667. DOI 10.1007/s11605-017-3650-4.
- Sakamoto K., Tamesa T., Yukio T., Tokuhisa Y., Maeda Y., Oka M. Risk Factors and Managements of Bile Leakage After Hepatectomy // World J Surg. 2016. Vol. 40. P. 182–189. DOI 10.1007/s00268-015-3156-8.
- Koch M., Garden O. J., Padbury R. et al. Bile Leakage After Hepatobiliary and Pancreatic Surgery: A Definition and Grading of Severity by the International Study Group of Liver Surgery // Surgery. 2011. Vol. 149, Is. 5. P. 680–688. DOI 10.1016/j.surg.2010.12.002.
- Kajiwarra T., Midorikawa Y., Yamazaki S., Higaki T., Nakayama H., Moriguchi M., Takayama T. Clinical Score to Predict the Risk of Bile Leakage After Liver Resection // BMC Surg. 2016. Vol. 16. P. 30. DOI 10.1186/s12893-016-0147-0.
- Donadon M., Costa G., Cimino M., Procopio F., Del Fabbro D., Palmisano A., Torzilli G. Diagnosis and Management of Bile Leaks After Hepatectomy: Results of a Prospective Analysis of 475 Hepatectomies // World J Surg. 2016. Vol. 40. P. 172–181. DOI 10.1007/s00268-015-3143-0.
- Timoshenkova A. V., Katanov E. S., Dolgov O. Yu., Prokopen S. A. Risk Factors of Bile Leakage After Liver Resection // Modern Problems of Science and Education. 2018. No. 2. URL: [http://www.science-](http://www.science-education.ru/)

- education.ru/ru/article/view?id=27553 (дата обращения: 30.09.2021).
7. Котельникова Л. П., Гребенкина С. В., Трушников Д. В. Билиарные осложнения после резекции печени // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. 2018. № 156 (8). С. 99–106.
 8. Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T, Tanaka S, Shirabe K, Shimada M., Sugimachi K. Bile Leakage After Hepatic Resection // *Ann Surg.* 2001. Vol. 233, Is. 1. P. 45–50.
 9. Yurlova N. I., Yadrenkina E. N., Rastyazhenko N. M., Serbina E. A., Glupov V. V. Opisthorchiasis in Western Siberia: Epidemiology and Distribution in Human, Fish, Snail, and Animal Populations // *Parasitol Int.* 2017. Vol. 6, Is. 4. P. 355–364. DOI 10.1016/j.parint.2016.11.017.
 10. Sripa B., Tangkawattana S., Brindley P. J. Update on Pathogenesis of Opisthorchiasis and Cholangiocarcinoma // *Adv Parasitol.* 2018. Vol. 102. P. 97–113. DOI 10.1016/bs.apar.2018.10.001.
 11. Poon R. T. P. Current Techniques of Liver Transection // *HPB.* 2007. Vol. 9, Is. 3. P. 166–173. DOI 10.1080/13651820701216182.
 12. Hotta T., Kobayashi Y., Taniguchi K., Johata K., Sahara M., Naka T., Maeda T., Tanimura H. Postoperative Evaluation of C-Tube Drainage After Hepatectomy // *Hepatogastroenterology.* 2003. Vol. 50. P. 485–490.
 13. Kishi Y., Shimada K., Nara S., Esaki M., Kosuge T. The Type of Preoperative Biliary Drainage Predicts Short-Term Outcome After Major Hepatectomy // *Langenbecks Arch Surg.* 2016. Vol. 401, Is. 4. P. 503–511. DOI 10.1007/s00423-016-1427-y.
 14. Strücker B., Stockmann M., Denecke T., Neuhaus P., Seehofer D. Intraoperative Placement of External Biliary Drains for Prevention and Treatment of Bile Leaks After Extended Liver Resection without Bilioenteric Anastomosis // *World J Surg.* 2013. Vol. 37. P. 2629–2634. DOI 10.1007/s00268-013-2161-z.
 15. Nakai T., Kawabe T., Shiraishi O., Shiozaki H. Prevention of Bile Leak After Major Hepatectomy // *Hepatogastroenterology.* 2004. Vol. 51, Is. 59. P. 1286–1288.
 7. Kotelnikova L. P., Grebenkina S. V., Trushnikov D. V. Bile Leakage After Liver Resection // *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018. No. 156 (8). P. 99–106. (In Russian).
 8. Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T, Tanaka S, Shirabe K, Shimada M., Sugimachi K. Bile Leakage After Hepatic Resection // *Ann Surg.* 2001. Vol. 233, Is. 1. P. 45–50.
 9. Yurlova N. I., Yadrenkina E. N., Rastyazhenko N. M., Serbina E. A., Glupov V. V. Opisthorchiasis in Western Siberia: Epidemiology and Distribution in Human, Fish, Snail, and Animal Populations // *Parasitol Int.* 2017. Vol. 6, Is. 4. P. 355–364. DOI 10.1016/j.parint.2016.11.017.
 10. Sripa B., Tangkawattana S., Brindley P. J. Update on Pathogenesis of Opisthorchiasis and Cholangiocarcinoma // *Adv Parasitol.* 2018. Vol. 102. P. 97–113. DOI 10.1016/bs.apar.2018.10.001.
 11. Poon R. T. P. Current Techniques of Liver Transection // *HPB.* 2007. Vol. 9, Is. 3. P. 166–173. DOI 10.1080/13651820701216182.
 12. Hotta T., Kobayashi Y., Taniguchi K., Johata K., Sahara M., Naka T., Maeda T., Tanimura H. Postoperative Evaluation of C-Tube Drainage After Hepatectomy // *Hepatogastroenterology.* 2003. Vol. 50. P. 485–490.
 13. Kishi Y., Shimada K., Nara S., Esaki M., Kosuge T. The Type of Preoperative Biliary Drainage Predicts Short-Term Outcome After Major Hepatectomy // *Langenbecks Arch Surg.* 2016. Vol. 401, Is. 4. P. 503–511. DOI 10.1007/s00423-016-1427-y.
 14. Strücker B., Stockmann M., Denecke T., Neuhaus P., Seehofer D. Intraoperative Placement of External Biliary Drains for Prevention and Treatment of Bile Leaks After Extended Liver Resection without Bilioenteric Anastomosis // *World J Surg.* 2013. Vol. 37. P. 2629–2634. DOI 10.1007/s00268-013-2161-z.
 15. Nakai T., Kawabe T., Shiraishi O., Shiozaki H. Prevention of Bile Leak After Major Hepatectomy // *Hepatogastroenterology.* 2004. Vol. 51, Is. 59. P. 1286–1288.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кислицин Дмитрий Петрович – кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по хирургии Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры; заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; заведующий хирургическим отделением № 1, Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия.

E-mail: dr-dk@yandex.ru

Шакиров Ильдар Газизович – клинический ординатор по хирургии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; врач-стажер, хирург хирургического отделения № 2, Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия.

E-mail: shackirov.tramp2011@yandex.ru

Колмачевский Николай Александрович – врач-хирург высшей квалификационной категории, старший ординатор хирургического отделения № 1, Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия.

E-mail: virpo3@gmail.com

Чернов Александр Александрович – врач-хирург, ординатор хирургического отделения № 1, Окружная клиническая больница; ассистент кафедры госпитальной хирургии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия.

E-mail: agmafil@yandex.ru

Букирь Владимир Владимирович – врач-хирург первой квалификационной категории, ординатор хирургического отделения № 1, Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия.

E-mail: borodagmx@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry P. Kislitsin – Candidate of Sciences (Medicine), Chief External Surgeon, Department of the Healthcare of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra; Head, Department of Hospital Surgery, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; Head, Surgery Department No. 1, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia.

E-mail: dr-dk@yandex.ru

Ildar G. Shakirov – Medical Resident in Surgery, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; Junior Medical Officer, Surgeon, Surgery Department No. 2, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia.

E-mail: shackirov.tramp2011@yandex.ru

Nikolay A. Kolmachevsky – Highest Category Surgeon, Senior Medical Resident, Surgery Department No. 1, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia.

E-mail: virpo3@gmail.com

Aleksandr A. Chernov – Surgeon, Senior Medical Resident, Surgery Department No. 1, District Clinical Hospital; Assistant Professor, Department of Hospital Surgery, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia.

E-mail: agmafil@yandex.ru

Vladimir V. Bukir – First Category Surgeon, Medical Resident, Surgery Department No. 1, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia.

E-mail: borodagmx@gmail.com

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ И РАДИОЧАСТОТНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ ВЕН ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА ПРАКТИКУЮЩИХ ФЛЕБОЛОГОВ

С. М. Маркин¹, А. Г. Агарков², К. В. Мазайшвили³

¹ Флебологический центр Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

² Медицинский колледж № 3, Санкт-Петербург, Россия

³ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – сравнить эффективность и безопасность эндовенозной лазерной облитерации и радиочастотной облитерации, а также популярность обоих методов на основе опроса практикующих флебологов. **Материал и методы.** Проведен опрос 235 респондентов, членов Ассоциации флебологов России, представлены результаты обработки полученных данных с использованием описательных статистик. **Результаты.** Установлено, что эндовенозная лазерная коагуляция является наиболее предпочтительным методом для 54,2 % специалистов из 177 человек, ответивших на этот вопрос. При этом 19,4 % из них выполняют и радиочастотную, и эндовенозную лазерную облитерацию. На детерминированные осложнения, сопровождающие эндовенозную лазерную облитерацию, такие как пигментация и нейропатия, указали 53,8 и 42,7 % специалистов из этого же числа, а на самые частые из стохастических осложнений – тромбофлебит и тромбоз глубоких вен – 33,3 и 22,2 % соответственно. Эндовенозная лазерная облитерация, по сравнению с радиочастотной облитерацией, является более предпочтительным методом для практикующих специалистов, при этом оба метода принципиально не отличаются по эффективности и безопасности.

Ключевые слова: эндовенозная лазерная облитерация, радиочастотная облитерация, эндовенозная термооблитерация, варикоз, осложнения, опрос.

Шифр специальности: 14.01.17 Хирургия.

Автор для переписки: Мазайшвили Константин Витальевич, e-mail: nmspl322@gmail.ru

THE DISTINGUISHING FEATURES OF ENDOVENOUS LASER AND RADIOFREQUENCY VEIN ABLATION ACCORDING TO THE RESULTS OF A SURVEY OF PHLEBOLOGISTS

S. M. Markin¹, A. G. Agarkov², K. V. Mazayshvili³

¹ Phlebological Center, Saint Petersburg Clinical Hospital, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

² Medical College No. 3, Saint Petersburg, Russia

³ Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to compare the efficacy and safety of endovenous laser ablation and radiofrequency ablation, as well as preferences for use of each method based on the survey of phlebologists. **Material and methods.** The survey of 235 respondents, members of Russian Phlebologists Association, has been carried out. The results of obtained data processed with descriptive statistics are presented. **Results.** It was found that endovenous laser ablation is the most preferable method for 54.2 % out of 177 interviewed. At the same time, 19.4 % of interviewed use both radiofrequency ablation and endovenous laser ablation. Deterministic complications associated with endovenous laser ablation, such as pigmentation and neuropathy, were reported by 33.3 and 22.2 % of interviewed, accordingly. The most frequent stochastic complications, thrombophlebitis and deep vein thrombosis, were reported by 33.3 and 22.2 % of interviewed, accordingly. Compared to radiofrequency ablation, endovenous laser ablation is a more preferable method for phlebologists. At the same time, both methods are quite similar in efficacy and safety.

Keywords: endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, endovenous thermal ablation, varicose veins, complications, survey.

Code: 14.01.17 Surgery.

Corresponding Author: Konstantin V. Mazayshvili, e-mail: nmspl322@gmail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО), или эндовенозная лазерная коагуляция (ЭВЛК), – современный метод, созданный для устранения рефлюкса крови в поверхностных и перфорантных венах при помощи тепловой энергии лазерного излучения [1]. С ней конкурирует метод радиочастотной облитерации вен (РЧО), при котором происходит разогрев металлической рабочей части электрода до температуры 120 °С [2]. Оба метода схожи по технике выполнения, требуют ультразвуковой навигации и местной анестезии.

В начале XXI века были проведены ключевые исследования, определившие критерии успешного проведения ЭВЛО. Одновременно с быстрым внедрением данного метода в практику были выявлены существующие и в настоящее время «незакрытые» вопросы его применения [3]: до сих пор не формализованы стандарты проведения этой процедуры; продолжаются дискуссии о показаниях и противопоказаниях к ней [4]; не до конца определены позиции по профилактике осложнений и нежелательных последствий [5–7].

Сейчас интерес к ЭВЛО и РЧО в России продолжает расти как у хирургов, так и у их пациентов [8–10]. Появившаяся «новая» длина волны 1 940 нм возродила схлынувший было интерес к физике взаимодействия лазера и живой ткани [11–13]. Эти методы постепенно входят в рутинную практику в системе ОМС, чем отчасти и обусловлено пристальное внимание к ним хирургов. Именно оставшиеся неразрешенными вопросы и «белые» пятна, сопровождающие методы термооблитерации вен, стали основанием для проведения данного исследования.

Цель – сравнить эффективность и безопасность эндовенозной лазерной облитерации и радиочастотной облитерации, а также популярность обоих методов на основе опроса практикующих флебологов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опрос проведен на условиях анонимности с помощью разработанной анкеты, разосланной по электронной почте практикующим специалистам, зарегистрированным в базе данных Ассоциации флебологов России. Анкета состояла из 10 вопросов:

1. Ваша специальность/основной профиль деятельности?

2. Выполняете ли Вы самостоятельно операции на поверхностных венах?

3. Опыт каких термических вмешательств Вы имеете лично?

4. Какой вариант операций Вы используете наиболее часто?

5. Изменялись ли Ваши предпочтения в выборе эндоваскулярных техник облитерации?

6. Считаете ли Вы, что РЧО более безопасна, чем ЭВЛО?

7. Считаете ли Вы, что РЧО более эффективна, чем ЭВЛО?

8. С какими осложнениями ЭВЛО Вы встречались?

9. От чего, на Ваш взгляд, зависит энергетический режим при ЭВЛО?

10. Какое вмешательство Вы предпочтете сделать дорогому человеку при наличии РЧО и ЭВЛО?

Для сравнительного анализа проведена первичная (описательная) статистическая обработка полученных данных с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для наиболее значимых данных и наблюдения за взаимозависимостью мнений респондентов использовали критерий Пирсона.

Все опрошенные дали согласие на публикацию полученных в результате проведенного анкетирования материалов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство респондентов ответили на все вопросы, некоторые – только на часть из них, а именно: № 1 – 235 ответов, № 2 – 235 ответов, № 3 – 234 ответа, № 4 – 177 ответов, № 5 – 160 ответов, № 6 – 219 ответов, № 7 – 217 ответов, № 8 – 117 ответов, № 9 – 112 ответов, № 10 – 216 ответов.

Всего в опросе приняли участие 235 врачей, из них: 50 (21,3 %) – сосудистые хирурги; 50 (21,3 %) – флебологи; 64 (27,2 %) – специалисты функциональной диагностики; 63 (26,8 %) – общие хирурги; 8 (0,4 %) – врачи общей практики (ВОПР), терапевты, проктологи и другие специалисты, указанные на диаграмме (рис. 1).

Из 235 опрошенных 157 (66,8 %) указали, что они самостоятельно выполняют операции на поверхностных венах (рис. 2).

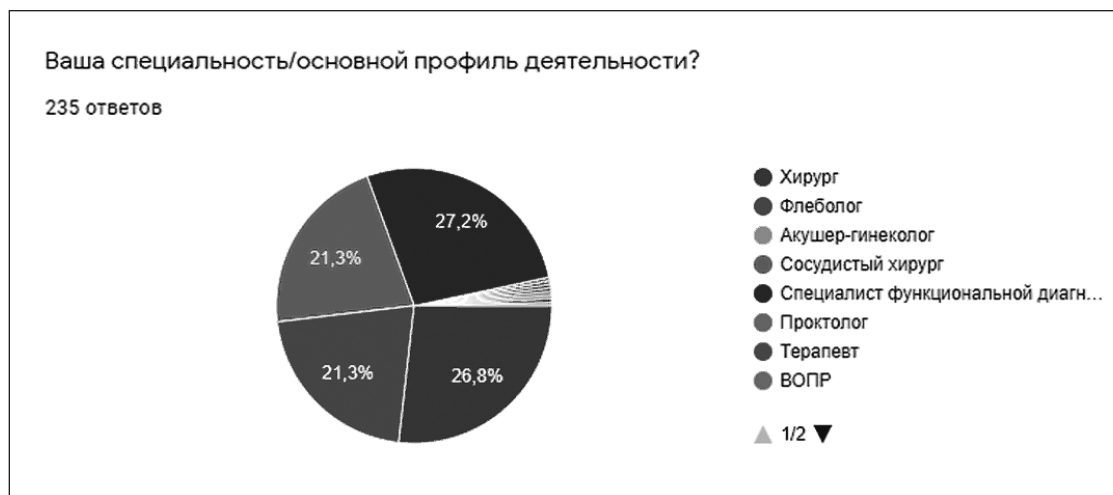


Рис. 1. Вопрос 1. Ваша специальность/основной профиль деятельности

Примерно треть – 78 (33,3 %) из 234 респондентов – имеют опыт выполнения ЭВЛО, и всего 19 (8,1 %) – только РЧО (рис. 3).

На момент опроса всего 16 (10 %) из 177 специалистов, ответивших на этот вопрос, предпочитают выполнять РЧО, а 31 (19,4 %) из них используют РЧО и ЭВЛО параллельно (рис. 4).

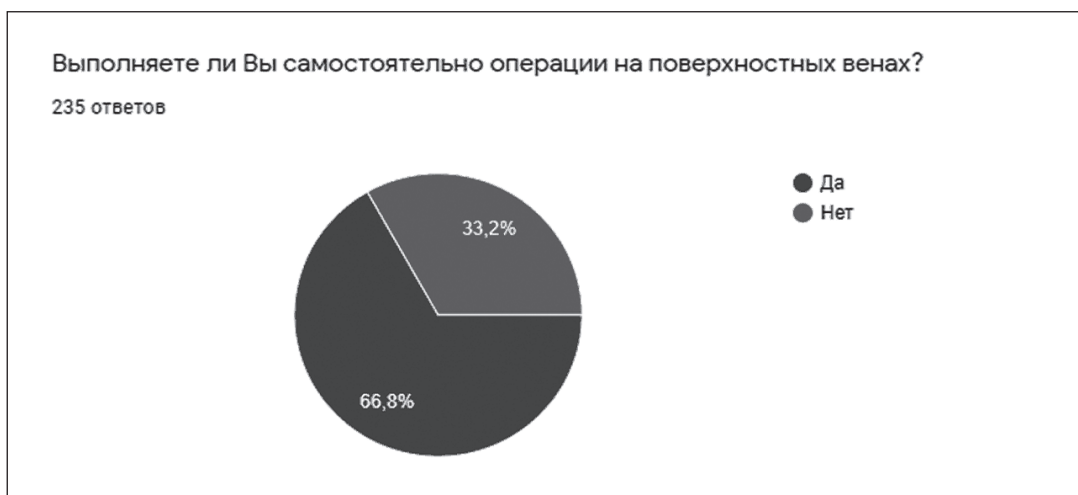


Рис. 2. Вопрос 2. Выполняете ли Вы самостоятельно операции на поверхностных венах?

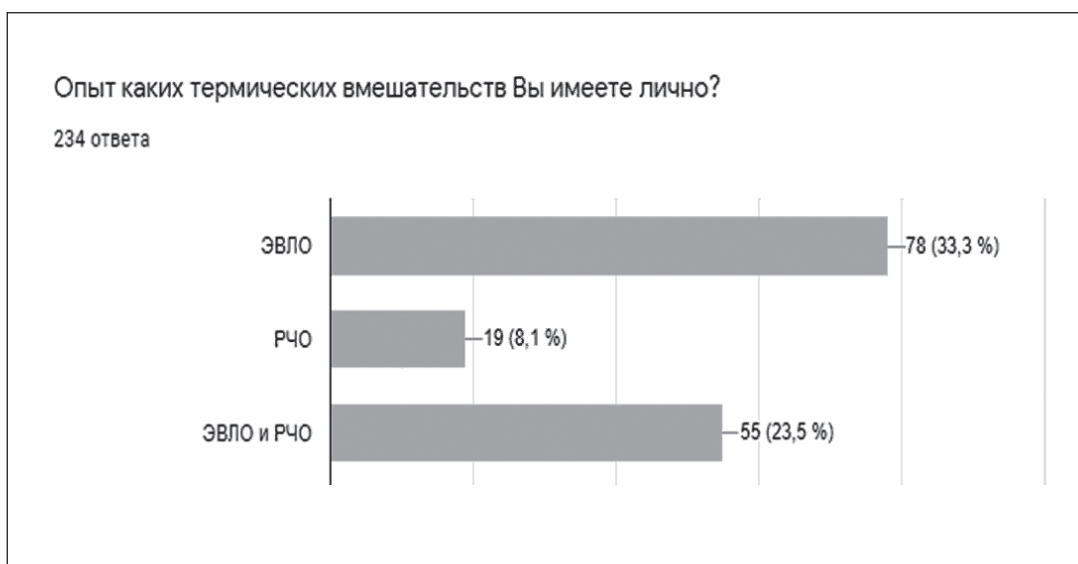


Рис. 3. Вопрос 3. Опыт каких термических вмешательств Вы имеете лично?

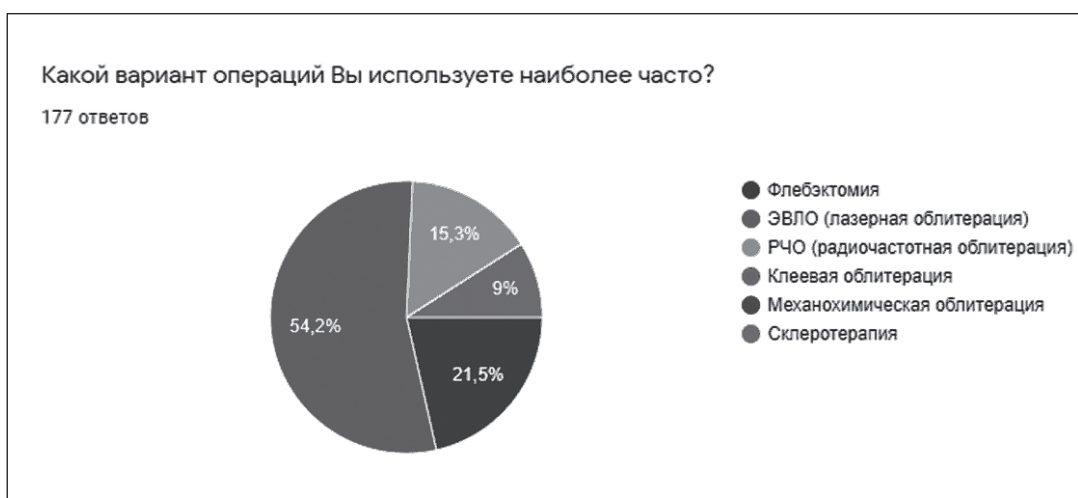


Рис. 4. Вопрос 4. Какой вариант операций Вы используете наиболее часто?

При этом более половины – 92 (57,5 %) из 160 практикующих данный метод специалистов – остаются «преданными» ЭВЛО, а еще 15 (9,4 %) заменили РЧО на ЭВЛО (рис. 5).

«преданными» ЭВЛО, а еще 15 (9,4 %) заменили РЧО на ЭВЛО (рис. 5).

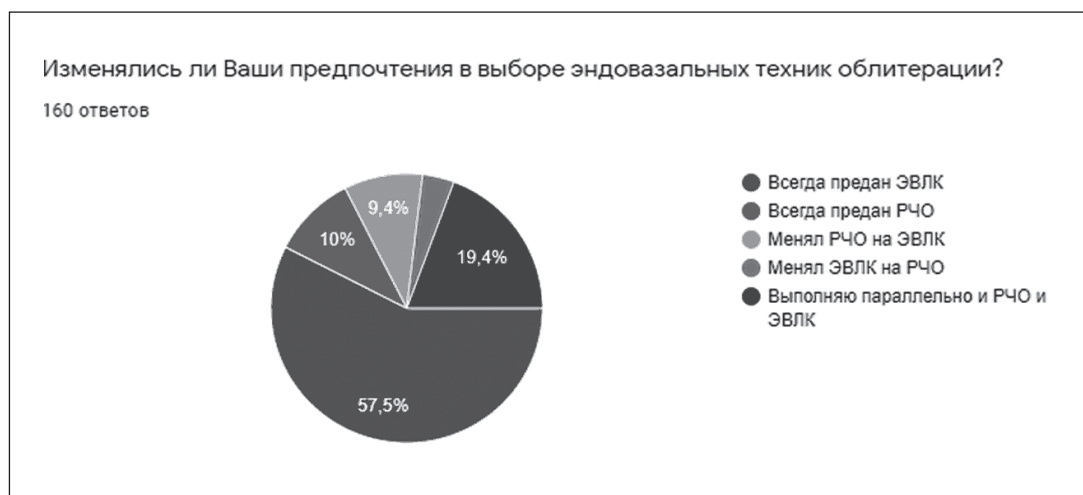


Рис. 5. Вопрос 5. Изменялись ли Ваши предпочтения в выборе эндовазальных техник облитерации?

Интересные ответы получены на вопрос об эффективности и безопасности термооблитерации. Большее количество из 219 ответивших считают ЭВЛО более

безопасной, чем РЧО, технологией – 77 (35,2 %) ответов и 44 (20,1 %) ответа соответственно (рис. 6).

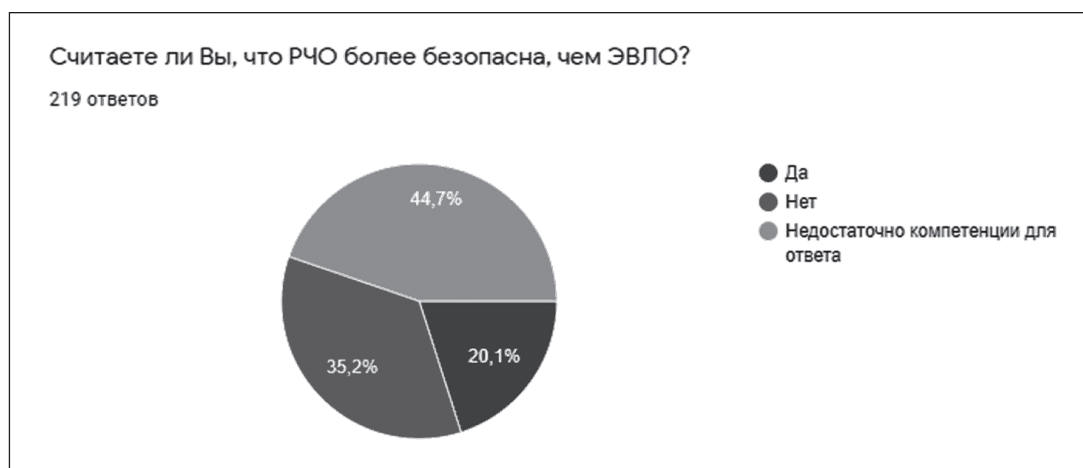


Рис. 6. Вопрос 6. Считаете ли Вы, что РЧО более безопасна, чем ЭВЛО?

Только 16 (7,4 %) хирургов из 217, ответивших на вопрос, считают РЧО более эффективным методом, чем ЭВЛК; 98 (44,7 %) затруднились с ответом в силу

недостаточной компетенции, 77 (35,2 %) респондентов высказались за отсутствие отличий в эффективности РЧО и ЭВЛО (рис. 7).

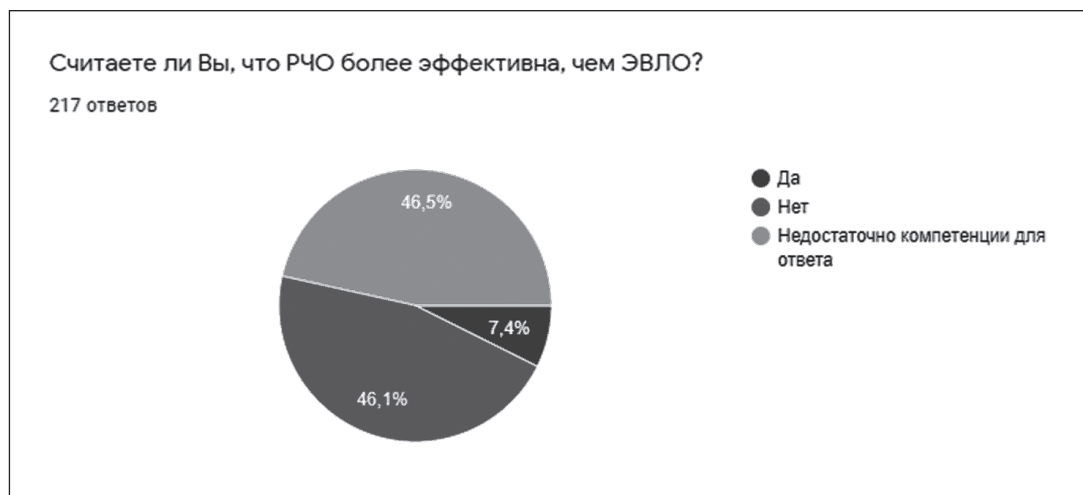


Рис. 7. Вопрос 7. Считаете ли Вы, что РЧО более эффективна, чем ЭВЛО?

Самым частым детерминированным осложнением является пигментация и гематомы – так считают 63 (53,8 %) из 117 специалистов, ответивших на этот вопрос. Именно с этим осложнением сталкивался каждый второй опрошенный, что свидетельствует о необходимости решения вопроса стандартизации процесса ЭВЛО. Вторым по частоте, но не менее значимым детерминантным осложнением, согласно

ответам 50 (42,7 %) специалистов, является нейропатия. На нерешенность проблемы фрагментации световода во время вмешательства указали 32 (27,4 %) специалиста, на тромбоз глубоких вен как на самые частые схоластические осложнения – 39 (33,3 %) и 26 (22,2 %) специалистов соответственно (рис. 8).

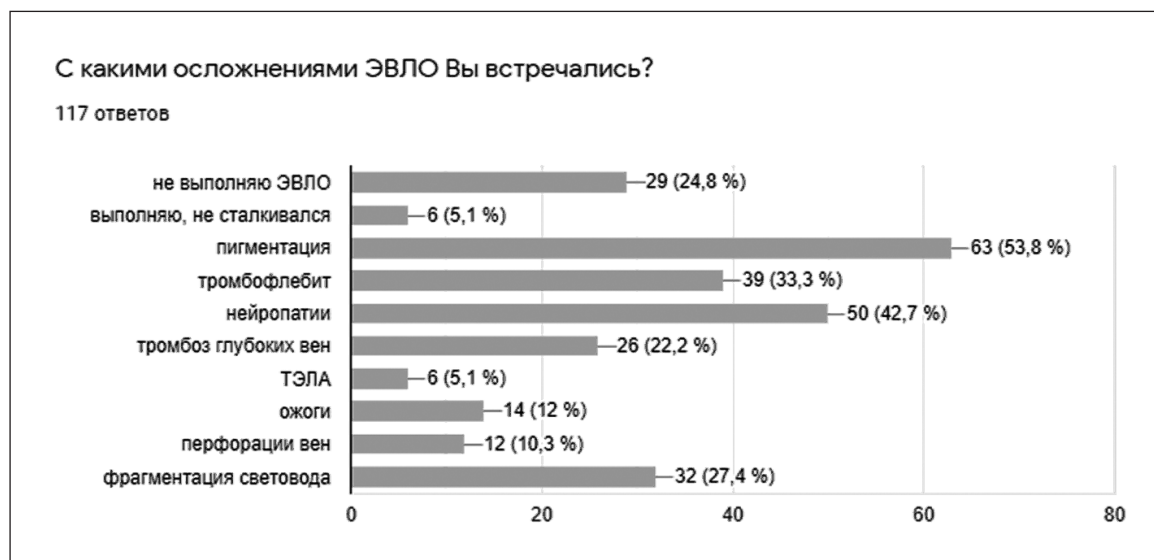


Рис. 8. Вопрос 8. С какими осложнениями ЭВЛО Вы встречались?

Традиционно наибольшие разногласия среди практикующих хирургов вызывает энергетический режим, т. е. энергия лазера, которую необходимо подать в вену у конкретного больного для надежной ее облитерации (рис. 9). Большинство из 112 ответивших – 63 (56,3 %) врача – указали, что определяющим фактором в передаче энергии лазера венозной стенке является диаметр вены. Каждый четвертый из ответивших на

этот вопрос полагает, что энергетический режим, выбираемый хирургом во время операции, зависит от расположения вены относительно фасции – 28 (25 %) специалистов. Меньшая часть – 21 (18,8 %) человек – усматривает зависимость режима от самой выходной мощности аппарата, что требует наличия измерителя мощности непосредственно в операционной.

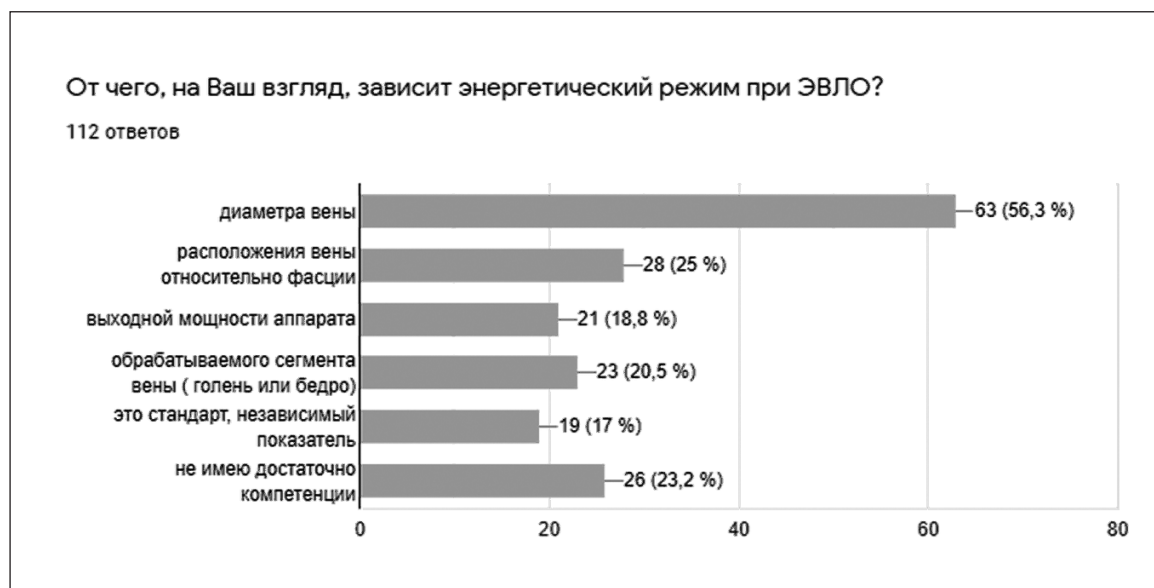


Рис. 9. Вопрос 9. От чего, на Ваш взгляд, зависит энергетический режим при ЭВЛО?

Наибольший интерес, с нашей точки зрения, представляют ответы на вопрос о том, какой метод хирург применил бы своему близкому человеку: 43 (19,9 %) из 216 ответов указывают на отсутствие разницы между ЭВЛО и РЧО, 79 (36,6 %) – на отсутствие достаточной

компетенции (рис. 10). Разница между ЭВЛО и РЧО – 59 (27,3 %) и 35 (16,2 %) ответов соответственно – в целом отражает отличия в частоте использования этих методик в реальной клинической практике.



Рис. 10. Вопрос 10. Какое вмешательство Вы предпочтете сделать дорожному человеку при наличии РЧО и ЭВЛО?

ЭВЛО и РЧО являются наиболее востребованными способами устранения рефлюкса в поверхностных венах. Приверженность некоторых специалистов к тому или иному методу, их нежелание переходить на «конкурентный» является, вероятно, ничем иным, как «производным» от их опыта работы с привычным для них методом [14–15]. Исследования и доработки РЧО идут почти непрерывно с начала ее внедрения, и именно длительность использования этого метода является главным его преимуществом [16]. Но лидирующие позиции занимает сейчас метод хирургического устранения рефлюкса в подкожных венах (ЭВЛО), несмотря на его более высокую в сравнении с РЧО операторозависимость [17].

Традиционно наибольшие разногласия среди практикующих хирургов вызывает энергетический режим термооблитерации. Немногим более половины (56,3 %) респондентов склоняются к тому, что чем больше диаметр вены, тем мощнее должно быть излучение лазера во время ЭВЛО. Однако некоторые исследователи указывают на то, что размер вены не должен быть ключевым фактором при выборе мощности [18]. Были также попытки выделить индивидуальную мощность лазера для каждого типа вены [3]. По нашему мнению, точка в этом вопросе поставлена в недавно вышедшей монографии с описанием опыта проведения более 10 тысяч ЭВЛО, в которой указано, что при стандартных диаметрах вены не имеет смысла менять мощность лазера, поскольку в конечном итоге у всех удастся добиться надежной облитерации на мощности 6 Вт [1]. При больших же диаметрах вены вероятность реканализации сильно зависит от случайных факторов, а повышение мощности может привести лишь к росту числа осложнений.

На данный момент ЭВЛО считают более безопасной технологией, чем РЧО: 77 (35,2 %) против 44 (20,1 %) ответов соответственно. И только 16 (7,4 %) опрошенных хирургов считают РЧО более эффективным, чем ЭВЛО методом. При этом, говоря о безопасности, следует указать на отсутствие определенных перечней противопоказаний к проведению данной процедуры, обсуждение которых продолжается [4]. По мне-

нию исследователей и практикующих специалистов, ЭВЛО – наиболее эффективный и безопасный метод лечения варикозных заболеваний вен [19]. Появляющиеся с некоторой периодичностью «очерняющие» ЭВЛО публикации свидетельствуют, скорее, не об опасности, а напротив, о необходимости ее активного использования, учитывая достаточно хорошие перспективы [2, 8, 20–22].

Описанные в литературе ключевые детерминированные осложнения при термооблитерации вен [1, 7] подтверждаются следующими данными проведенного опроса: нейропатия – следствие термического повреждения нервных окончаний и следствие отсутствия стандартов мощности лазера во время вмешательства; гиперпигментация – неопасное, но эстетически непривлекательное осложнение, связанное с непостоянством длины волны лазера, которое может повлечь за собой определенные психологические проблемы у пациента в будущем (в особенности если пациент является ребенком или подростком); а также проблема фрагментации световода во время вмешательства, на которую указали 32 (27,4 %) специалиста.

Следует помнить, что незначительные осложнения стабилизируют систему взаимодействия «врач – больной», хирург учитывает их в своей практике [23–24], учится на них и развивается профессионально. Напротив, отсутствие осложнений и длительная стабильность ведут к появлению редких, непредсказуемых, порой катастрофических событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндовенозная лазерная облитерация все чаще становится методом выбора практикующих специалистов, ее используют более половины всех интервьюируемых практикующих флебологов, при этом метод радиочастотной облитерации вен также сохраняет свою нишу – ему отдают предпочтение около 8 % опрошенных. Одновременно полученные данные опроса указывают на отсутствие принципиальных отличий между ними по эффективности и безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стойко Ю. М., Мазайшвили К. В. Эндовенозная лазерная облитерация. М.: URSS, 2020. 208 с.
2. Фокин А. А., Беленцов С. М. Радиочастотная облитерация магистральных подкожных вен. Челябинск, 2010. 16 с.
3. Chudnovskii V., Mayor A., Kiselev A., Yusupov V. Foaming of Blood in Endovenous Laser Treatment // *Lasers Med Sci.* 2018. Vol. 33, Is. 8. P. 1821–1826. DOI 10.1007/s10103-018-2552-3.
4. Riabushko N. O., Riabushko R. M., Riabushko M. M., Riabushko O. B. Assessment of Quality of Life of Patients After Surgery Made by the in-House Devices and Methods // *Wiadomosci lekarskie.* 2020. Vol. 73, Is. 12, Pt. 1. P. 2664–2666. DOI 10.36740/Wlek202012119.
5. Raffetto J. Complications of Endovenous Treatments, Including: Thermal, Nonthermal, Sclerotherapy, and Foam Ablations // *Complications in Endovascular Surgery.* 2022. P. 251–256. DOI 10.1016/b978-0-323-55448-0.00038-3.
6. Abbas D., Lin J. Complications of Endovenous Ablation of Varicose Veins // *Vascular and Endovascular Complications.* 2020. P. 272–275. DOI 10.1201/9780429434464-32.
7. Tohmashi S., Kabutey N.-K., Chen S. L., Sheehan B., Duong W. Q., Kuo I. J., Fujitani R. M., Kopchok G. E., Donayre C. E. Iatrogenic Arteriovenous Fistula Formation After Endovenous Laser Treatment Resulting in High-output Cardiac Failure: A Case Report and Review of the Literature // *Ann Vasc Surg.* 2021. Vol. 72. P. 666.e13–666.e21. DOI 10.1016/j.avsg.2020.10.034.
8. Фокин А. А., Борсук Д. А., Жданов К. О. Возможности эндовенозной лазерной облитерации подкожных вен с тумесценцией охлажденным физиологическим раствором // *Ангиология и Сосудистая Хирургия.* 2020. Т. 26, № 1. С. 56–61. DOI 10.33529/ANGIO2020110.
9. Раскин В. В., Семенов Ф. Ю., Кургинян Х. М. Эндовенозная лазерная облитерация в профилактике развития рецидива варикозной болезни в бассейне передней добавочной подкожной вены // *Профилактическая Медицина.* 2020. Т. 23, № 3. С. 98–103. DOI 10.17116/profmed20202303198.
10. Кургинян Х. М., Раскин В. В. Эндоваскулярное лечение острого тромбоза нижних конечностей у пациентов с варикозным расширением вен // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2019. № 10. С. 50–54. DOI 10.17116/hirurgia201910150.
11. Park I. Initial Outcomes of Endovenous Laser Ablation with 1940 nm Diode Laser in the Treatment of Incompetent Saphenous Veins // *Vascular.* 2019. Vol. 27, Is. 1. P. 27–32. DOI 10.1177/1708538118797860.
12. De Araujo W. J. B., Timi J. R. R., Kotze L. R., da Costa C. R. V. Comparison of the Effects of Endovenous Laser Ablation at 1470 nm Versus 1940 nm and Different Energy Densities // *Phlebology.* 2019. Vol. 34, Is. 3. P. 162–170. DOI 10.1177/0268355518778488.
13. Park I., Park S.-C. Comparison of Short-Term Outcomes between Endovenous 1,940-nm Laser Ablation and Radiofrequency Ablation for Incompetent Saphenous Veins // *Front Surg.* 2020. Vol. 7. P. 620034. DOI 10.3389/fsurg.2020.620034.
14. Мусаев М. М., Ананьева М. В., Гирсиашвили А. Г., Гавриленко А. В. Эндовенозная облитерация в комбинированном лечении хронических заболеваний вен // *Лазерная Медицина.* 2020. Т. 24, № 1. С. 45–48. DOI 10.37895/2071-8004-2020-24-1-45-48.

REFERENCES

1. Stoiko Yu. M., Mazayshvili K. V. Endovenoznaia lazernaia obliterationiia. Moscow: URSS, 2020. 208 p. (In Russian).
2. Fokin A. A., Belentsov S. M. Radiochastotnaia obliterationiia magistralnykh podkozhnykh ven. Chelyabinsk, 2010. 16 p. (In Russian).
3. Chudnovskii V., Mayor A., Kiselev A., Yusupov V. Foaming of Blood in Endovenous Laser Treatment // *Lasers Med Sci.* 2018. Vol. 33, Is. 8. P. 1821–1826. DOI 10.1007/s10103-018-2552-3.
4. Riabushko N. O., Riabushko R. M., Riabushko M. M., Riabushko O. B. Assessment of Quality of Life of Patients After Surgery Made by the in-House Devices and Methods // *Wiadomosci lekarskie.* 2020. Vol. 73, Is. 12, Pt. 1. P. 2664–2666. DOI 10.36740/Wlek202012119.
5. Raffetto J. Complications of Endovenous Treatments, Including: Thermal, Nonthermal, Sclerotherapy, and Foam Ablations // *Complications in Endovascular Surgery.* 2022. P. 251–256. DOI 10.1016/b978-0-323-55448-0.00038-3.
6. Abbas D., Lin J. Complications of Endovenous Ablation of Varicose Veins // *Vascular and Endovascular Complications.* 2020. P. 272–275. DOI 10.1201/9780429434464-32.
7. Tohmashi S., Kabutey N.-K., Chen S. L., Sheehan B., Duong W. Q., Kuo I. J., Fujitani R. M., Kopchok G. E., Donayre C. E. Iatrogenic Arteriovenous Fistula Formation After Endovenous Laser Treatment Resulting in High-output Cardiac Failure: A Case Report and Review of the Literature // *Ann Vasc Surg.* 2021. Vol. 72. P. 666.e13–666.e21. DOI 10.1016/j.avsg.2020.10.034.
8. Fokin A. A., Borsuk D. A., Zhdanov K. O. Possibilities of Endovenous Laser Obliteration of Subcutaneous Veins with Tumescence by Cold Saline Solution // *Angiology and Vascular Surgery.* 2020. Vol. 26, No. 1. P. 56–61. DOI 10.33529/ANGIO2020110. (In Russian).
9. Raskin V. V., Semenov F. Yu., Kurginyan Kh. M. Endovenous Laser Obliteration in the Prevention of Recurrence of Varicose Veins in the Anterior Saphenous Vein Pool // *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2020. Vol. 23, No. 3. P. 98–103. DOI 10.17116/profmed20202303198. (In Russian).
10. Kurginyan Kh. M., Raskin V. V. Endovascular Treatment of Acute Thrombophlebitis of the Lower Extremities in Patients with Varicose Veins // *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2019. No. 10. P. 50–54. DOI 10.17116/hirurgia201910150. (In Russian).
11. Park I. Initial Outcomes of Endovenous Laser Ablation with 1940 Nm Diode Laser in the Treatment of Incompetent Saphenous Veins // *Vascular.* 2019. Vol. 27, Is. 1. P. 27–32. DOI 10.1177/1708538118797860.
12. De Araujo W. J. B., Timi J. R. R., Kotze L. R., da Costa C. R. V. Comparison of the Effects of Endovenous Laser Ablation at 1470 nm Versus 1940 nm and Different Energy Densities // *Phlebology.* 2019. Vol. 34, Is. 3. P. 162–170. DOI 10.1177/0268355518778488.
13. Park I., Park S.-C. Comparison of Short-Term Outcomes between Endovenous 1,940-nm Laser Ablation and Radiofrequency Ablation for Incompetent Saphenous Veins // *Front Surg.* 2020. Vol. 7. P. 620034. DOI 10.3389/fsurg.2020.620034.
14. Musaev M. M., Ananeva M. V., Girsiashevili A. G., Gavrilenko A. V. Endovenous Obliteration in the Combined Treatment of Chronic Venous Diseases // *Laser Medicine.* 2020. Vol. 24, No. 1. P. 45–48. DOI 10.37895/2071-8004-2020-24-1-45-48. (In Russian).

15. Волков А. С., Дибиров М. Д., Шиманко А. И., Гаджимуратов Р. У., Цуранов С. В., Швыдко В. С., Тюрин Д. С., Магдиев А. Х., Парфентьев Э. А. Сравнение результатов применения эндовазальной лазерной и радиочастотной облитерации ствола большой подкожной вены в комплексном лечении больных с варикозной болезнью нижних конечностей // *Флебология*. 2020. Т. 14, № 2. С. 91–98. DOI 10.17116/flebo20201402191. (In Russian).
16. Абросимова Т. И., Курманский А. В., Борисов А. А. Патоморфологическая характеристика вен после применения различных методов эндоваскулярного устранения венозного рефлюкса в эксперименте // *Гены и клетки*. 2020. Т. 15, № 1. С. 71–77. DOI 10.23868/202003010. (In Russian).
17. Spinedi L., Stricker H., Keo H. K., Staub D., Uthoff H. Feasibility and Safety of Flush Endovenous Laser Ablation of the Great Saphenous Vein Up to the Saphenofemoral Junction // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020. Vol. 8, Is. 6. P. 1006–1013. DOI 10.1016/j.jvsv.2020.01.017.
18. Тюрин Д. С., Дибиров М. Д., Шиманко А. И., Тебенихин В. С., Арефьев М. Н. и др. Оценка морфологических изменений венозной стенки после эндовазальной лазерной и радиочастотной облитерации // *Флебология*. 2016. Т. 10, № 4. С. 164–170. DOI 10.17116/flebo2016104164-170.
19. Шихметов А. Н., Лебедев Н. Н., Задикян А. М., Рязанов Н. В. Выбор метода хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей в амбулаторных условиях // *Вестник хирургии*. 2019. Т. 178, № 4. С. 47–51. DOI 10.24884/0042-4625-2019-178-4-47-51.
20. Алухьян О. А., Беленцов С. М., Габибуллаев Р. Э., Мартиросян Х. Г., Алухьян А. О. Сочетанное применение малоинвазивных методов в лечении варикозной болезни у пожилого пациента // *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2021. Т. 27, № 1. С. 75–81. DOI 10.33529/ANGIO2021122.
21. Крылов А. Ю., Шулуто А. М., Хмырова С. Е., Османов Е. Г., Петровская А. А. Возможности ЭВЛК в комплексном лечении венозных трофических язв у пациентов пожилого и старческого возраста // *Новости хирургии*. 2020. Т. 28, № 1. С. 38–45. DOI 10.18484/2305-0047.2020.1.38.
22. Фокин А. А., Бурсук Д. А. Изолированная ликвидация вертикального рефлюкса по магистральным подкожным венам: судьба оставленных притоков // *Флебология*. 2020. Т. 3, № 1. С. 28–35. DOI 10.17116/flebo20191301128.
23. Min R. J., Khilnani N., Zimmet S. E. Endovenous Laser Treatment of Saphenous Vein Reflux: Long-Term Results // *J Vasc Interv Radiol*. 2003. Vol. 14, Is. 8. P. 991–996. DOI 10.1097/01.RVI.0000082864.05622.E4.
24. Abud B., Kunt A. G. Midterm Varicose Vein Recurrence Rates After Endovenous Laser Ablation: Comparison of Radial Fibre and Bare Fibre Tips // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021. Vol. 32, Is. 1. P. 77–82. DOI 10.1093/icvts/ivaa219.
15. Volkov A. S., Dibirov M. D., Shimanko A. I., Gadzhimuradov R. U., Tsuranov S. V., Shvydko V. S., Tyurin D. S., Magdiev A. Kh., Pafentyev E. A. Comparison of Endovascular Laser and Radiofrequency Ablation of Great Saphenous Vein in the Complex Treatment of Lower Limb Varicose Vein Disease // *Flebologiya*. 2020. Vol. 14, No. 2. P. 91–98. DOI 10.17116/flebo20201402191. (In Russian).
16. Abrosimova T. I., Kurmansky A. V., Borisov A. A. Pathomorphologic Characteristics of Venous Vessels After the Application of Different Methods of Endovascular Eliminating of Venous Reflux – Experimental Study // *Genes & Cells*. 2020. Vol. 15, No. 1. P. 71–77. DOI 10.23868/202003010. (In Russian).
17. Spinedi L., Stricker H., Keo H. K., Staub D., Uthoff H. Feasibility and Safety of Flush Endovenous Laser Ablation of the Great Saphenous Vein Up to the Saphenofemoral Junction // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020. Vol. 8, Is. 6. P. 1006–1013. DOI 10.1016/j.jvsv.2020.01.017.
18. Tyurin D. S., Dibirov M. D., Shimanko A. I., Tebenikhin V. S., Arefev M. N. et al. The Evaluation of Morphological Changes in the Venous Wall Following Endovascular Laser and Radio-Frequency Ablation // *Flebologiya. Journal of Venous Disorders*. 2016. Vol. 10, No. 4. P. 164–170. DOI 10.17116/flebo2016104164-170. (In Russian).
19. Shikhmetov A. N., Lebedev N. N., Zadikyan A. M., Ryzanov N. V. The Choice of the Method of Surgical Treatment of Varicose Veins of the Lower Extremities in Outpatient Clinic // *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019. Vol. 178, No. 4. P. 47–51. DOI 10.24884/0042-4625-2019-178-4-47-51. (In Russian).
20. Alukhanyan O. A., Belentsov S. M., Gabibullaev R. E., Martirosyan Kh. G., Alukhanyan A. O. Combined Use of Minimally Invasive Methods in Treatment of Varicose Veins in an Elderly Woman // *Angiology and Vascular Surgery*. 2021. Vol. 27, No. 1. P. 75–81. DOI 10.33529/ANGIO2021122. (In Russian).
21. Krylov A. Yu., Shulutko A. M., Khmyrova S. E., Osmanov E. G., Petrovskaya A. A. Opportunities of EVLA in Complex Treatment of Venous Trophic Ulcers in Aged and Senile Patients // *Novosti Khirurgii*. 2020. Vol. 28, No. 1. P. 38–45. DOI 10.18484/2305-0047.2020.1.38. (In Russian).
22. Fokin A. A., Borsuk D. A. Truncal Ablation without Concomitant Phlebectomy: What Happens with Remained Branches? // *Flebologiya*. 2020. Vol. 3, No. 1. P. 28–35. DOI 10.17116/flebo20191301128. (In Russian).
23. Min R. J., Khilnani N., Zimmet S. E. Endovenous Laser Treatment of Saphenous Vein Reflux: Long-Term Results // *J Vasc Interv Radiol*. 2003. Vol. 14, Is. 8. P. 991–996. DOI 10.1097/01.RVI.0000082864.05622.E4.
24. Abud B., Kunt A. G. Midterm Varicose Vein Recurrence Rates After Endovenous Laser Ablation: Comparison of Radial Fibre and Bare Fibre Tips // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021. Vol. 32, Is. 1. P. 77–82. DOI 10.1093/icvts/ivaa219.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маркин Сергей Михайлович – кандидат медицинских наук, руководитель Флебологического центра, Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0002-4026-3863.

E-mail: 89052029192@rambler.ru

Агарков Александр Георгиевич – студент, Медицинский колледж № 3, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0003-2564-8172.

E-mail: al.agarlov@gmail.com

Мазайшвили Константин Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия; научный руководитель, Флебологический центр «Антирефлюкс», Москва, Россия.

ORCID: 0000-0002-6761-2381.

E-mail: nmspl322@gmail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Sergey M. Markin – Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Phlebological Center, Saint Petersburg Clinical Hospital, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-4026-3863.

E-mail: 89052029192@rambler.ru

Aleksandr G. Agarkov – Student, Medical College No. 3, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0003-2564-8172.

E-mail: al.agarlov@gmail.com

Konstantin V. Mazayshvili – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology and General Physiology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia; Scientific Supervisor, Antireflux Vascular Surgery Center, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0002-6761-2381.

E-mail: nmspl322@gmail.ru

ОЦЕНКА УРОВНЯ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЖЕНЩИН ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ЧАШИ

Т. А. Обоскалова, М. В. Коваль, А. Т. Гайнуллина

Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

Цель – оценка уровня удовлетворенности женщин использованием менструальной чаши (по сравнению с другими средствами гигиены). **Материал и методы.** В исследовании участвовали 30 пациенток, большинство из которых – 89,7 % (27) – выбрали для использования менструальную чашу, однако 10,3 % (3) женщин отказались от нее из-за трудностей в эксплуатации и неприятного запаха из влагалища. Результаты анкетирования и бактериоскопического исследования сравнивали до начала и через 3 месяца после начала использования менструальной чаши. Для статистического анализа данных использовали пакет Microsoft Excel. Качественные признаки сравнивались с помощью критерия Пирсона. Количественные данные проверяли на нормальность распределения, используя критерий Шапиро – Уилка. Данные с нормальным распределением показаны в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD). Для сравнительного анализа количественных признаков использовали критерий Уилкоксона. За уровень статистической значимой разницы было принято значение $p < 0,05$. **Результаты.** Наличие инородного тела во влагалище на протяжении 3–4 дней, возможно, создает предпосылки для возникновения бактериального вагиноза, что следует учитывать при консультировании пациенток перед выбором гигиенических средств.

Ключевые слова: менструация, женская гигиена, менструальная чаша.

Шифр специальности: 14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Коваль Марина Владимировна, e-mail: marinakoval1203@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Изменения в организме женщины во время менструаций вынуждают ее пересматривать привычный образ жизни, отказываться от активных видов деятельности и любимой одежды, отдавая предпочтение более практичной [1]. Современная женщина сталкивается с меньшими неудобствами в этот период по сравнению с женщинами, жившими сто лет назад

и ранее. Встречается информация об использовании женщинами в Египте во время менструаций в качестве тампонов размягченного папируса, а в Греции – деревянных палочек, обмотанных хлопком. В 1986 г. Джозеф Листер предложил выпускать фабричные средства гигиены в индивидуальных упаковках, получившие название «полотенца Листера», однако в свя-

THE ASSESSMENT OF WOMEN'S SATISFACTION IN USING A MENSTRUAL CUP

T. A. Oboskalova, M. V. Koval, A. T. Gainullina

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

The study aims to assess the level of women's satisfaction in using a menstrual cup during menstruation (in comparison with other means of feminine hygiene). **Material and methods.** 30 patients participated in the study. The majority of women, 89.7 % (27), agreed to continue using the menstrual cup. However, 10.3 % (3) of women refused to use it afterwards due to the difficulties in use and unpleasant odor from the vagina. The results of the survey and bacterioscopic examination were compared before and after using the menstrual cup for 3 months. The package Microsoft Excel was used for statistical analysis. The Pearson's Chi-squared test was used to compare the qualitative properties. The Shapiro-Wilk test was used to examine the quantitative properties for the normality of distribution. The data with normality of distribution are shown as the arithmetic mean (M) and standard deviation (SD). The Wilcoxon test was used to carry out the comparative analysis of quantitative properties. The value of $p < 0.05$ was used as the level of the statistical significant difference. **Results.** An extraneous body in the vagina for 3–4 days can create preconditions for bacterial vaginosis formation, which should be considered while consulting the patients on the matter of suitable hygienic means.

Keywords: menstruation, feminine hygiene, menstrual cup.

Code: 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Marina V. Koval, e-mail: marinakoval1203@gmail.com

зи с табуированием темы менструаций и всего, что с ними связано, данная продукция распространялась с большим трудом, поскольку женщины даже не могли вслух произнести слово «прокладка».

В 1914 г. компания Kimberly-Clark – ведущее предприятие по производству медицинской продукции – запустила изготовление перевязочных материалов из целлюлозной ваты, которая была способна впитывать в пять раз быстрее, чем хлопок. При этом себестоимость ее изготовления была в два раза ниже. Во время Первой мировой войны французские медсестры отметили практичность такой ваты для применения во время менструации, а уже в 1920 г. Kimberly-Clark предложила женщинам новые впитывающие прокладки из целлюлозной ваты. Впервые было предложено использовать название, не связанное с менструациями и тем, чего женщины стеснялись. Новые прокладки получили нейтральное название KOTEX (kotton + textile), известное и по сей день, что принесло им большой успех. Окончательно смущение удалось преодолеть с использованием специальной упаковки – двух коробочек: в первой лежали прокладки, а во второй – 50 центов. Когда прокладки заканчивались, аптекарь сообщал кодовое слово kotex, и он без лишних слов наполнял коробочку.

Несмотря на комфорт и новый уровень жизни, который обеспечивали гигиенические средства, далеко не все представительницы женского пола имели финансовую возможность приобретать KOTEX. Многие женщины продолжали пользоваться собственноручно изготовленными фетровыми прокладками и стирали их после каждого использования. Чтобы зафиксировать их на белье, приходилось использовать специальные ремешки: от пояса, находящегося на талии, спереди и сзади отходили ленты с крючками либо пуговицами. Однако, вопреки всем неудобствам, данный тип гигиенических средств был популярен до 70-х гг. XX в. [2].

Впервые фабричные тампоны были изготовлены в конце 20-х гг. прошлого века американцами. Первопроходцами стали такие бренды как Fax, Fibs, Wix. Данные изделия были без аппликаторов, а порой и без вытяжных нитей. Впервые в комплекте с тампоном аппликатор появился в 1936 г., идея принадлежала компании Тамрах. Само изобретение было предложено Эрлом Хаасом в 1929 г. в форме пробки из хлопка, которая вставлялась при помощи двух картонных трубочек, что позволяло женщинам не касаться пальцами влагалища [3].

В настоящее время приобретают популярность менструальные чаши, при том что появились они еще в 1860 г. Первая коммерческая версия, выполненная из латексной резины, была создана Леоной Чалмерс в 1937 г. Значительным преимуществом чаши, в отличие от прокладок с креплением к поясам ремнями, стала возможность носить легкую облегающую одежду, недостатком же была жесткость чаши. С началом Второй мировой войны, в связи отсутствием материала для изготовления чаш, их производство было приостановлено на много лет.

Через тринадцать лет Л. Чалмерс модифицировала дизайн чаши, а резина была заменена на силикон, отличающийся большей мягкостью [4]. Однако за это время женщины успели полюбить одноразовые гигиенические средства, поэтому чаша казалась

им устаревшей. Из-за многократного употребления она требовала такого же ухода, как и многоразовые прокладки, и поэтому не имела должного успеха. В 80-е гг. XX в. чаша получила новое признание в связи со вспыхнувшими скандалами, вызванными случаями развития токсического шока при использовании тампонов. Пытаясь усовершенствовать впитывающую способность тампонов, компания Procter&Gamble изменила хлопок и вискозу на синтетический материал, пропитанный гиперабсорбентом, который вызывал сухость слизистой влагалища. Снижение защитной функции приводило к тому, что стенка влагалища оказывалась уязвимой для патогенных бактерий, например золотистого стафилококка, способного выделять токсины. Нарушение микрофлоры влагалища и образующиеся микротрещинки способствовали попаданию токсинов в кровь. У женщины появлялись симптомы ОРВИ: высокая температура, слабость, ломота. При этом клинические признаки развивались стремительно и наносили серьезные повреждения организму. В 1980 г. из 814 зарегистрированных случаев токсического шока при использовании тампонов 33 случая имели летальный исход.

В СССР для школьниц печатали подробные инструкции, как из ваты и марли сделать прокладки, а одноразовые гигиенические средства появились лишь в конце 80-х гг. XX в., при этом вата с марлей оставались в приоритете еще много лет [2].

Некоторые женщины в качестве тампонов используют морские губки либо гипоаллергенные синтетические губки-тампоны, способные принимать соответствующую форму внутри тела и лучше впитывать жидкость, что дает возможность использовать их до 8 часов, в том числе ночью. Эластичность губки позволяет женщине вести привычный образ жизни: заниматься спортом, посещать сауну и бассейн. Более того, данное гигиеническое средство не доставляет дискомфорта при интимной близости во время менструации [5]. В 2013 г. были запатентованы впитывающие трусы, состоящие из нескольких слоев: хлопкового – сверху, и антибактериального, влагоотводящего и абсорбирующего – внутри. Данное изделие подходит женщинам с обильными менструациями, недержанием мочи, выделением лохий после родов. Трусы способны удерживать объем жидкости емкостью до двух тампонов. В качестве основных недостатков женщины отметили неудобство при носке: появление зуда и натираний, запах запекшейся крови после нескольких часов использования [6].

Комфорт женщины напрямую зависит от разнообразия и количества средств женской гигиены, что требует соответствующих материальных затрат, поскольку большая часть из них одноразовые и требуют частой смены [7].

Менее известной альтернативой использованию тампонов и прокладок является неабсорбирующая многоразовая чаша, собирающая менструальную кровь [8]. Менструальная чаша комфортна в использовании, позволяет вести привычный образ жизни: заниматься спортом, танцами, купаться в море и бассейне, одеваться так, как нравится. Менструальные чаши созданы для многократного использования, у разных производителей срок эксплуатации составляет от 5 до 10 лет, что обуслав-

ливают их экономичность [9]. Менструальные чаши можно использовать до 12 ч в сутки с минимальным риском для здоровья, поскольку современные чаши изготавливают из гипоаллергенных материалов (медицинский силикон, латекс). Они не имеют абсорбирующих свойств, не влияют на микрофлору и при адекватном использовании не способны спровоцировать токсический шок [10]. В эпоху заботы об экологии важно, что менструальная чаша снижает количество мусора, который возникает при использовании тампонов, прокладок и их упаковок. В настоящее время привлекаются средства для доработки и запуска в производство «умной» менструальной чаши Loopcup емкостью 25 мл, весом 19 грамм, оснащенной батареей со сроком работы до 6 месяцев. Такую чашу возможно синхронизировать со смартфоном и электронными часами для получения сигнала о необходимости ее смены. Кроме того, приложение, обеспечивающее работу чаши, сможет предупреждать о начале цикла, овуляции и других процессах, происходящих в организме женщины, анализировать кровь на гемоглобин, сахар и холестерин.

Цель – оценка уровня удовлетворенности женщин использованием менструальной чаши в дни менструации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное лонгитудинальное исследование. Объектом исследования стали 30 здоровых женщин репродуктивного возраста, изъявивших желание использовать менструальную чашу вместо привычных гигиенических средств (тампонов и прокладок). Проведено анонимное анкетирование (Google-форма) с целью оценки удовлетворенности женщин использованием менструальной чаши по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с баллами от 1 до 10. Те же параметры предлагали ретроспективно оценить женщинам при использовании тампонов и прокладок. Для определения влияния менструальной чаши на состояние вагинальной микрофлоры было проведено бактериоскопическое исследование отделяемого влагалища, оцененного по классификации Е. Ф. Кира.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие регулярного менструального цикла;
- 2) подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании (включая отказ от применения вагинальных смазок, интимных гелей, а также системных и локальных форм противомикробных препаратов на период обследования).

Критерии невключения:

- 1) клинические признаки вагинита, выраженная лейкоцитарная реакция в вагинальном отделяемом;
- 2) отказ пациентки от участия в исследовании на любом этапе.

Для анализа данных использовали пакет Microsoft Excel. Качественные признаки описывали как абсолютную и относительную частоту встречаемости и сравнивали с помощью критерия Пирсона. Количественные данные проверяли на нормальность распределения, используя критерий Шапиро – Уилка и визуальную оценку гистограмм. Данные с нормальным распределением показаны в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD). Для сравнительного анализа

количественных признаков использовали критерий Уилкоксона. За уровень статистической значимой разницы было принято значение $p < 0,05$. Результаты анкетирования и бактериоскопического исследования сравнивали до использования менструальной чаши и через 3 месяца после ее использования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст участниц исследования составил 38 (6) лет. Использование чаши осуществлялось в соответствии с инструкцией. Опорожнение и обработка чаши производились в среднем каждые 8 ч. Режим использования чаши был неоднороден: 73,5 % (22) женщин каждый день менструации использовали менструальную чашу, некоторые участницы – 19,5 % (6) – отмечали, что в последние дни менструаций удобнее пользоваться ежедневными прокладками, 6,9 % (2) женщин отказались от использования чаши в середине исследования, объяснив это постоянным дискомфортом, протеканиями и невозможностью подобрать удобный размер.

Было изучено изменение образа жизни женщин в дни менструации при использовании менструальной чаши. Результаты сравнений представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным при использовании менструальной чаши значимо увеличилось количество женщин, продолжающих во время менструаций занятия спортом: с 16,7 (5) до 50 % (15), $p = 0,007$. Женщины стали вести более активный образ жизни, реже находиться дома, снизилась необходимость корректировать планы в зависимости от наступления менструации. Также женщины отметили практичность использования менструальной чаши. Значимо увеличилось количество испытуемых, которые смогли одеваться так, как им нравится; снизилась потребность в выборе свободной одежды и расцветок, способных скрыть следы крови.

Проведено сравнение параметров комфорта и надежности гигиенических средств в дни менструации до использования менструальной чаши и во время ее использования. Результаты сравнения представлены в табл. 2.

Ощущение зуда или жжения вульвы при использовании прокладок во время менструации испытывали 50 % (15) респонденток. При использовании менструальной чаши число женщин с данными жалобами через 3 месяца значимо сократилось и составило 26,6 % (8). Случаи протекания менструальной крови на одежду при использовании тампонов или прокладок отметили 83,3 % (25) испытуемых. Во время применения менструальной чаши подобные случаи отметили 63,3 % (19) женщин, что значительно меньше ($p = 0,008$), чем при использовании традиционных гигиенических средств. На дискомфорт, связанный с ощущением гигиенического средства во влагалище или на нижнем белье, указали 43,3 % (13) женщин. При использовании менструальной чаши данные жалобы сократились. Это говорит о том, что мягкий гипоаллергенный материал не обладает раздражающими и абсорбирующими свойствами.

В результате оценки удовлетворенности женщин качеством жизни во время менструаций по ВАШ получены следующие данные (рис. 1).

Оценка образа жизни женщин при использовании менструальной чаши

Параметры образа жизни женщин в период менструации	До использования чаши (n = 30)		Через 3 месяца использования чаши (n = 28)		P, критерий Пирсона
	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	
Занимаются спортом в привычном режиме	16,7	5	50	15	0,007
Выбирают другой комплекс упражнений, вид спорта	33,3	10	20	6	0,243
Не занимаются спортом	43,3	13	33,3	10	0,426
Встречаются с друзьями, гуляют, ходят в кино	53,3	16	66,6	20	0,292
Стараются сидеть дома, лежать под одеялом	40	12	33,3	10	0,593
Ведут привычный образ жизни	43,3	13	46,7	14	0,796
Стараются снизить количество дел до минимума	43,3	13	30	9	0,284
Одеваются так, как нравится	43,3	13	60	18	0,006
Выбирают свободную одежду	36,7	11	33,3	10	0,787
Выбирают одежду, чтобы не было видно крови	50	15	23,3	7	0,005

Таблица 2

Сравнение параметров комфорта и надежности использования гигиенических средств во время менструации

Субъективные параметры комфорта и надежности во время менструации	До использования чаши (n = 30)		Через 3 месяца использования чаши (n = 28)		P, критерий Пирсона
	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	
Ощущение зуда и жжения в области половых органов	50	15	26,6	8	0,007
Случаи «протекания» менструальной крови на одежду	83,3	25	63,3	11	0,008
Дискомфорт от наличия гигиенического средства	43,3	13	33,3	10	0,426



Рис. 1. Оценка уровня удовлетворенности женщин качеством жизни во время менструаций по визуально-аналоговой шкале

Примечание: * – статистическая значимость различий, критерий Уилкоксона ($p < 0,05$).

Уровень удовлетворенности женщин менструальной чашей значительно превысил удовлетворенность от использования прокладок ($p = 0,04$) и тампонов ($p = 0,21$). Большинство респонденток – 89,7 % (27) – ответили, что будут и дальше продолжать использовать менструальные чаши, в то время как 10,3 % (3) отказались от их дальнейшего использования (две женщины прекратили использование менструальной чаши еще во время исследования). Они отметили неприятный «луковый» запах во вре-

мя возбуждения и/или полового акта и дискомфорт во влагалище.

При бактериоскопическом анализе вагинального мазка в начале исследования у 97 % (29) женщин выявлен нормоценоз и у 3 % (1) – промежуточный тип мазка. Через 3 месяца после использования чаши доля женщин с нормоценозом снизилась до 80 % (24), возросла доля женщин с мазком промежуточного типа биоценоза с 2 % (1) до 20 % (6) исследуемых ($p < 0,05$) (рис. 2).

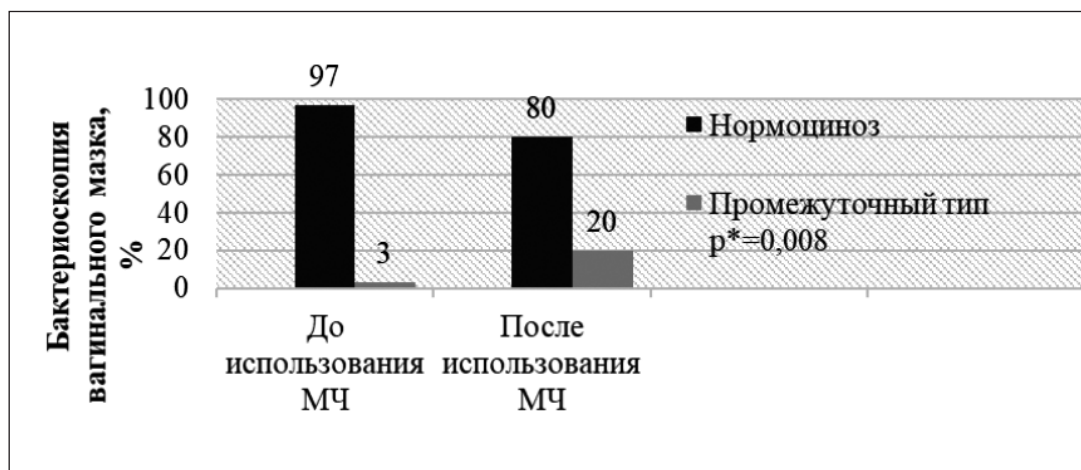


Рис. 2. Характеристика биоценоза влагалища до и после использования менструальной чаши
Примечание: p – статистическая значимость, критерий Уилкоксона ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным использование менструальной чаши на протяжении 3 месяцев значительно увеличивает долю мазков промежуточного типа и снижает нормоценоз. Данные изменения можно объяснить тем, что наличие инородного тела во влагалище на протяжении 3–4 дней создает предпосылки для возникновения бактериального вагиноза. Однако данные изменения имеют низкую клиническую значимость и не вызывают особого беспокойства у большинства женщин.

Помимо клинической оценки приемлемости менструальной чаши, проведен анализ денежных расходов на использование средств личной гигиены. Материальная составляющая также является важным аспектом уровня и качества жизни женщин. До исследования ежемесячно женщины тратили на гигиенические средства около 175 (59) руб., за 3 месяца расходы составили примерно 525 (122) руб. Приобретение менструальной чаши в среднем обошлось в 550 (271) руб., и при заявленном производителем сроке экс-

плуатации 5–10 лет очевидно, что уже через 3 месяца менструальная чаша окупает расходы на ее приобретение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование свидетельствует, что менструальная чаша является комфортным, удобным, экономичным гигиеническим средством в менструальный период. Большинство женщин – 89,7 % (27) – пожелали продолжать использовать менструальную чашу, однако 10,3 % (3) респонденток отказались от ее дальнейшего использования. Причинами отказа явились трудности в эксплуатации и неприятный запах из влагалища. Возможно, наличие инородного тела во влагалище на протяжении 3–4 дней создает предпосылки для возникновения бактериального вагиноза, что следует учитывать при консультировании пациенток перед выбором гигиенических средств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горпенко А. А. Применение менструальной чаши в качестве средства личной гигиены современной женщины // Проблемы современной науки и образования. 2017. № 22 (104). С. 80–83.
2. Розанова И. Е. История интимной гигиены // Гинекология. 2009. № 1. С. 21–26.
3. Уварова Е. В., Сальникова И. А. В ногу со временем: все о безопасности использования интравагинальных тампонов // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008. № 6. С. 87–92.

REFERENCES

1. Gorpenko A. A. Using of Menstrual Cup as a Way of Personal Hygiene of Modern Woman // Problems of Modern Science and Education. 2017. No. 22 (104). P. 80–83. (In Russian).
2. Rozanova I. E. Istoriia intimnoi gigieny // Gynecology. 2009. No. 1. P. 21–26. (In Russian).
3. Uvarova E. V., Salnikova I. A. Keeping Pace with Time: On the Safety of Intravaginal Tampons Use // Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2008. No. 6. P. 87–92. (In Russian).
4. Petukhova G. S., Cherepnina A. L., Medvedeva P. I. Vliianie sredstv intimnoi gigieny na simptomy vaginalnogo

4. Петухова Г. С., Черепнина А. Л., Медведева П. И. Влияние средств интимной гигиены на симптомы вагинального дискомфорта у женщин детородного возраста, в том числе у беременных женщин // Репродуктивное здоровье в Беларуси. 2009. № 4 (4). С. 60–75.
5. Балакина М. В. Средства женской гигиены: безопасность для здоровья и окружающей среды // Сырье и упаковка: для парфюмерии, косметики и бытовой химии. 2020. № S1 (225). С. 25–27.
6. Впитывающее изделие в виде трусов : пат. 2572777 Рос. Федерация. № 2013135304/12 ; заявл. 26.12.11 ; опубл. 20.01.16. Бюл. № 4. 2 с.
7. Van Eijk A. M., Zulaika G., Lenchner M. et al. Menstrual Cup Use, Leakage, Acceptability, Safety, and Availability: A Systematic Review and Meta-Analysis // Lancet Public Health. 2019. Vol. 4, Is. 8. P. E376–E393.
8. Beksinska M. E., Smit J., Greener R., Todd C. S., Lee M. L., Maphumulo V., Hoffmann V. Acceptability and Performance of the Menstrual Cup in South Africa: A Randomized Crossover Trial Comparing the Menstrual Cup to Tampons or Sanitary Pads // J Womens Health (Larchmt). 2015. Vol. 24, Is. 2. P. 151–158.
9. Huang P.-T., Huang J.-H. Menstrual Cup Use Intention and the Moderating Effects of Sexual Orientation and Gender Characteristic Among Female University Students in Taiwan: A Theory-Driven Exploration // Arch Sex Behav. 2020. Vol. 49, Is. 4. P. 1355–1366.
10. Nonfoux L., Chiaruzzi M., Badiou C. et al. Impact of Currently Marketed Tampons and Menstrual Cups on Staphylococcus Aureus Growth and Toxic Shock Syndrome Toxin 1 Production In Vitro // Appl Environ Microbiol. 2018. Vol. 84, No. 12. P. 351–418.
- diskomforta u zhenshchin detородного возраста, v tom chisle u beremennykh zhenshchin // Reproductive health in Belarus. 2009. No. 4 (4). P. 60–75. (In Russian).
5. Balakina M. V. Wet Wipes with a Disinfectant Effect // Raw Materials & Packaging for Perfumery, Cosmetics and Household Products. 2020. No. S1 (225). P. 25–27. (In Russian).
6. Pull-up Absorbent Product : Patent 2572777, the Russian Federation. No. 2013135304/12 ; Claim 26.12.11 ; Published 20.01.16. Certificate No. 4. 2 p. (In Russian).
7. Van Eijk A. M., Zulaika G., Lenchner M. et al. Menstrual Cup Use, Leakage, Acceptability, Safety, and Availability: A Systematic Review and Meta-Analysis // Lancet Public Health. 2019. Vol. 4, Is. 8. P. E376–E393.
8. Beksinska M. E., Smit J., Greener R., Todd C. S., Lee M. L., Maphumulo V., Hoffmann V. Acceptability and Performance of the Menstrual Cup in South Africa: A Randomized Crossover Trial Comparing the Menstrual Cup to Tampons or Sanitary Pads // J Womens Health (Larchmt). 2015. Vol. 24, Is. 2. P. 151–158.
9. Huang P.-T., Huang J.-H. Menstrual Cup Use Intention and the Moderating Effects of Sexual Orientation and Gender Characteristic Among Female University Students in Taiwan: A Theory-Driven Exploration // Arch Sex Behav. 2020. Vol. 49, Is. 4. P. 1355–1366.
10. Nonfoux L., Chiaruzzi M., Badiou C. et al. Impact of Currently Marketed Tampons and Menstrual Cups on Staphylococcus Aureus Growth and Toxic Shock Syndrome Toxin 1 Production In Vitro // Appl Environ Microbiol. 2018. Vol. 84, No. 12. P. 351–418.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Обоскалова Татьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

Коваль Марина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

E-mail: marinakoval1203@gmail.com

Гайнуллина Анастасия Талгатовна – студент, Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana A. Oboskalova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

Marina V. Koval – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

E-mail: marinakoval1203@gmail.com

Anastasiya T. Gainullina – Student, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНО НЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО ЛИПОИДНОГО НЕКРОБИОЗА НА ФОНЕ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

В. В. Петунина, А. С. Шмакова, И. В. Хамаганова, Д. Ф. Кашеваров

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

Цель – представить клинический случай длительно не диагностированного липоидного некробиоза у пациента с эндокринной патологией для обсуждения клинической и морфологической картины заболевания, а также его дифференциальной диагностики. **Материал и методы.** Мужчина 48 лет обратился с жалобами на изменение кожи на левой голени, появившееся около 10 лет назад. Ранее обращался к дерматологу, был поставлен диагноз «псориаз», назначенное лечение было неэффективным. При сборе анамнеза установлено, что пациент длительное время находится на заместительной терапии по поводу гипогонадизма. Осмотр очага патологического высыпания позволил предположить диагноз «липидный некробиоз». **Результаты.** В результате диагностических мероприятий диагноз «липидный некробиоз» был подтвержден. Представленный клинический случай демонстрирует важность проведения тщательной дифференциальной диагностики заболеваний у пациентов с фоновыми патологиями эндокринной системы.

Ключевые слова: липидный некробиоз, клиническая диагностика, гистологическая диагностика, сопутствующая эндокринопатия, дифференциальный диагноз, болезнь Оппенгейма – Урбаха, псориаз, очаги дегенерации коллагена, интерстициальные гистиоцитарные инфильтраты.

Шифр специальности: 14.01.10 Кожные и венерические болезни.

Автор для переписки: Кашеваров Дмитрий Федорович, e-mail: kashevarov2000@mail.ru

70

ВВЕДЕНИЕ

Липидный некробиоз (ЛН), или болезнь Оппенгейма – Урбаха, – редкое хроническое заболевание сосудисто-обменного характера, характеризующееся гранулематозным воспалением, дегенерацией и некробиозом коллагена. Первые симптомы дерматоза обычно возникают в возрастной группе от 20 до 40 лет. По данным большинства авторов, заболевание

чаще регистрируется у пациентов женского пола (70–76 % случаев) [1–3]. Излюбленной локализацией дерматоза является область голеней, менее типичные анатомические места включают верхние конечности, лицо и кожу головы [4–5]. Во многих случаях требуется гистологическое подтверждение клинического диагноза.

CLINICAL CASE OF A LONG-TERM UNDIAGNOSED NECROBIOSIS LIPOIDICA WITH ENDOCRINE PATHOLOGY

V. V. Petunina, A. S. Shmakova, I. V. Khamaganova, D. F. Kashevarov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The study aims to present the clinical case of a long-term undiagnosed necrobiosis lipodica in a patient with endocrine pathology to discuss the clinical and morphological picture of the disease, as well as its differential diagnosis. **Material and methods.** A 48 years old man made complaint on changes of the skin on his left shin, which occurred about 10 years ago. Earlier, the dermatologist diagnosed it as psoriasis, the prescribed treatment was not effective. With anamnesis collected, it was found that the patient has undergone substitutive therapy for hypogonadism for a long period. The examination of lesion led to suggestion of diagnosis “necrobiosis lipodica”. **Results.** In the course of diagnostic actions, the diagnosis “necrobiosis lipodica” was confirmed. The presented clinical case shows the significance of thorough differential diagnosis of diseases in patients with background pathologies of endocrine system.

Keywords: necrobiosis lipodica, clinical diagnostics, histological diagnostics, concomitant endocrinopathy, differential diagnostics, Oppenheim–Urbach disease, psoriasis, lesion of collagen degeneration, interstitial histiocytic infiltrates.

Code: 14.01.10 Skin and Venereal Diseases.

Corresponding Author: Dmitry F. Kashevarov, e-mail: kashevarov2000@mail.ru

Метаанализ 262 пациентов с ЛН показал, что среди сопутствующих заболеваний, входящих в комплекс метаболического синдрома, наиболее часто встречался сахарный диабет – 34,4 %, эссенциальная гипертензия – 9,2 %, ожирение – 4,6 %, хроническая сердечная недостаточность – 4,1 %, дислипидемия – 2,3 % случаев. Язвы на ногах были диагностированы у 7,3 % пациентов; другие венозные нарушения – в 5,7 % случаев [6]. Другие ассоциированные состояния включали заболевания щитовидной железы, болезнь Крона, язвенный колит, ревматоидный артрит и саркоидоз.

Патологический процесс может иметь разные клинические формы, что отчасти затрудняет постановку диагноза. Согласно литературным источникам выделяют склеродермоподобную, поверхностно-бляшечную клиническую форму, а также форму по типу кольцевидной узелковой гранулемы.

Как отмечено в исследовании [7], наиболее часто встречается склеродермоподобная форма. Для нее характерно наличие на коже единичных, реже – множественных бляшек. Высыпания проходят 3 стадии эволюции. Вначале появляются розовато-красные узелки конусовидной или полусферической формы с гладкой поверхностью и перламутровым блеском. Позже образуются инфильтрированные бляшки буровато-красного цвета с резко очерченными границами. В этой фазе узелки, расположенные по краю очага, приобретают фиолетовый оттенок и возвышаются над центральной частью. В такой клинической форме бляшка может существовать стационарно от нескольких месяцев до 2–3 лет, после чего переходит в третью заключительную стадию, характеризующуюся запавшим желтовато-буроватым центром и слегка возвышающимся краем фиолетово-красного цвета. При пальпации очагов поражения определяется склеродермоподобное уплотнение, более выраженное в центральной части. Эволюционирует очаг обычно образованием рубцовой атрофии.

Патогенетически предполагают иммуно-опосредованное поражение сосудов как причину дегенерации коллагена. Наиболее распространенными патогистологическими характеристиками выступают утолщение стенок сосудов, фиброз и пролиферация эндотелия, приводящие к окклюзии в глубоких слоях дермы, что наиболее выражено у больных сахарным диабетом. Гранулематозная инфильтрация охватывает всю дерму и часто распространяется в подкожно-жировую клетчатку, вызывая септальный панникулит [8]. В очагах поражения ЛН обычно не обнаруживают выраженного васкулита, однако в некоторых случаях выявляются признаки некротизирующего васкулита с нейтрофильными и лимфоцитарными инфильтратами в стенках сосудов в глубокой дерме. В иммунофлуоресцентных исследованиях показано отложение IgM, компонентов комплемента и фибрина в дермо-эпидермальном соединении, электронная микроскопия показывает потерю поперечных полосок коллагеновых фибрилл. Фибробласты, культивируемые из очагов липоидного некробиоза, синтезируют меньше коллагена, чем их аналоги из интактной кожи [9].

Диагноз ЛН основывается на данных клинического осмотра и дерматоскопии, специфическом виде бляшек. Яркой чертой данного заболевания является также типичное для ЛН месторасположение на голени. При атипичной клинической картине наиболее часто требуется проведение дифференциальной диагности-

ки со следующими состояниями: кольцевидной гранулемой, некробиотической ксантогранулемой, болезнью Боуэна, саркоидозом.

Базовые лабораторные исследования должны включать определение уровня глюкозы крови натощак и гликозилированного гемоглобина для выявления диабета или оценки гликемического контроля у пациентов, страдающих диабетом. При наличии нормальных показателей контроль проводят ежегодно, так как ЛН может быть первым проявлением диабета.

Цель – представить клинический случай длительно не диагностированного липоидного некробиоза у пациента с эндокринной патологией для обсуждения клинической и морфологической картины заболевания, а также его дифференциальной диагностики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На кафедру факультета дополнительного профессионального образования кожных болезней и косметологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова обратился больной Н. 48 лет с очагом неясного генеза на левой голени (рис. 1). Считает себя больным 10 лет, когда возникло субъективно не беспокоящее образование, напоминающее, со слов пациента, «пигментное пятно в виде цифры 9». Постепенно, в течение нескольких месяцев, элементы очага сливались без видимого изменения рельефа кожи. В 2014 г. после сильного стресса усилился рост очага, его цвет стал ярко розовым, появился валик по периферии, а также обильное шелушение без субъективных ощущений. Дерматovenерологом был поставлен на учет в диспансере с диагнозом «Псориаз. Дежурные бляшки», по поводу которого пациенту периодически назначали местные стероидные препараты без видимого улучшения.

Из *anamnesis vitae* известно, что пациент находится длительное время на заместительной терапии по поводу гипогонадизма. Последние 10 лет уровень глюкозы в крови натощак составляет 6,7–8,0 ммоль/л. Другую значимую патологию отрицает.

Объективно: на коже левой голени очаг овальной формы 3 см в длину, около 2 см в ширину застойно-розового цвета. На поверхности отмечается шелушение серебристого оттенка, словно слившиеся в единое полотно чешуйки, по периферии – плоский венчик застойно-розового цвета (рис. 1). Псориазические феномены отрицательные. Ногтевые пластины на ногах изменены по типу онихогрифоза.



Рис. 1. Высыпной элемент на левой голени на первичном приеме (фото авторов)

Выставлен диагноз: Липоидный некробиоз?

Спустя 5 ч после взятия биоптата, шелушение на поверхности очага, существующее долгие годы, сошло самостоятельно (рис. 2).



Рис. 2. Высыпание спустя 5 ч после взятия биоптата (фото авторов)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Патоморфологическое исследование показало обширные очаги дегенерации коллагена, интерстициальные гистиоцитарные инфильтраты в ретикуляр-

ной дерме, фиброз с параллельным расположением коллагеновых волокон. Заключение: гистологические изменения соответствуют липоидному некробиозу.

Пациент направлен к эндокринологу для дополнительного обследования и лечения. Назначенный курс Букки-терапии не дал положительной динамики. Коррекция уровня гликемии повлекла улучшение кожного процесса через 6 месяцев.

В представленном клиническом случае бляшка долгое время была покрыта чешуйками, которые не обнажали поверхность очага даже после назначения салициловой мази, что привело к постановке неправильного диагноза «Псориаз. Дежурные бляшки», вследствие чего лечение было неэффективным. Представленный клинический случай демонстрирует важность проведения тщательной дифференциальной диагностики заболевания, и необходимость патоморфологического исследования при ЛН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленное наблюдение позволяет сделать следующие выводы:

1. Диагноз «липидный некробиоз» требует комплексного обследования, включая гистологический метод.

2. Дифференциальный диагноз следует проводить с учетом клинических и гистологических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Erfurt-Berge C., Seitz A.-T., Rehse C., Wollina U., Schwede K., Renner R. Update on Clinical and Laboratory Features in Necrobiosis Lipoidica: A Retrospective Multicentre Study of 52 Patients // Eur J Dermatol. 2012. Vol. 22, No. 6. P. 770–775.
2. Теплюк Н. П., Шимановский Н. Л., Варшавский В. А., Королёва В. С. Перспективные направления в изучении патогенеза липоидного некробиоза // Рос. журнал кожных и венерических болезней. Т. 23, № 1. 2020. С. 23–28.
3. Смирнова Л. М., Семенчук Ю. А., Панченко Л. А. Липоидный некробиоз: обзорная статья // Рос. журнал кожных и венерических болезней. 2018. Т. 21, № 1. С. 40–44.
4. Lepe K., Riley C. A., Salazar F. J. Necrobiosis Lipoidica. Treasure Island : StatPearls, 2021.
5. Петунина Н. А., Трухина Л. В., Мартиросян Н. С., Петунина В. В. Поражения различных органов и систем при гипотиреозе // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 4. С. 40–44.
6. Jockenhöfer F., Kröger K., Klode J., Renner R., Erfurt-Berge C., Dissemond J. Cofactors and Comorbidities of Necrobiosis Lipoidica: Analysis of the German DRG Data From 2012 // J Dtsch Dermatol Ges. 2016. Vol. 14, Is. 3. P. 277–284. DOI 10.1111/ddg.12749.
7. Peyrí J., Moreno A., Marcoval J. Necrobiosis Lipoidica // Semin Cutan Med Surg. 2007. Vol. 26, Is. 2. P. 87–89. DOI 10.1016/j.sder.2007.02.004.
8. Gebauer K., Armstrong M. Koebner Phenomenon with Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum // Int J Dermatol. 1993. Vol. 32, Is. 12. P. 895–896.

REFERENCES

1. Erfurt-Berge C., Seitz A.-T., Rehse C., Wollina U., Schwede K., Renner R. Update on Clinical and Laboratory Features in Necrobiosis Lipoidica: A Retrospective Multicentre Study of 52 Patients // Eur J Dermatol. 2012. Vol. 22, No. 6. P. 770–775.
2. Teplyuk N. P., Shimanovsky N. L., Varshavsky V. A., Koroleva V. S. Promising Fields in the Study of the Pathogenesis of Necrobiosis Lipoidica // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. Vol. 23, No. 1. 2020. P. 23–28. (In Russian).
3. Smirnova L. M., Semenchuk Yu. A., Panchenko L. A. Lipoid Necrobiosis: A Review // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2018. Vol. 21, No. 1. P. 40–44. (In Russian).
4. Lepe K., Riley C. A., Salazar F. J. Necrobiosis Lipoidica. Treasure Island : StatPearls, 2021.
5. Petunina N. A., Trukhina L. B., Martirosyan N. S., Petunina V. V. Injury of Various Organs and Body Systems During Hypothyroidism // Effective Pharmacotherapy. No. 4. 2016. P. 40–44. (In Russian).
6. Jockenhöfer F., Kröger K., Klode J., Renner R., Erfurt-Berge C., Dissemond J. Cofactors and Comorbidities of Necrobiosis Lipoidica: Analysis of the German DRG Data From 2012 // J Dtsch Dermatol Ges. 2016. Vol. 14, Is. 3. P. 277–284. DOI 10.1111/ddg.12749.
7. Peyrí J., Moreno A., Marcoval J. Necrobiosis Lipoidica // Semin Cutan Med Surg. 2007. Vol. 26, Is. 2. P. 87–89. DOI 10.1016/j.sder.2007.02.004.
8. Gebauer K., Armstrong M. Koebner Phenomenon with Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum // Int J Dermatol. 1993. Vol. 32, Is. 12. P. 895–896.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петунина Валентина Вадимовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных болезней и косметологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

E-mail: v.v.petounina@mail.ru

Шмакова Анжелика Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кожных болезней и косметологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

E-mail: cosmederm@mail.ru

Хамаганова Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных болезней и косметологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

E-mail: irina.khamaganova@gmail.com

Кашеваров Дмитрий Федорович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кожных болезней и косметологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия.

E-mail: kashevarov2000@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Valentina V. Petunina – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Skin Diseases and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: v.v.petounina@mail.ru

Anzhelika S. Shmakova – Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor, Department of Skin Diseases and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: cosmederm@mail.ru

Irina V. Khamaganova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Skin Diseases and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: irina.khamaganova@gmail.com

Dmitry F. Kashevarov – Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor, Department of Skin Diseases and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

E-mail: kashevarov2000@mail.ru

ВЕДУЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОГО СИНДРОМА ПРИ COVID-19

В. Т. Долгих¹, Т. И. Долгих²

¹ Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

² Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии

непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Пенза, Россия

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной анализу ведущих патогенетических факторов формирования кишечного синдрома при новой коронавирусной инфекции. **Материал и методы.** Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: коронавирусная инфекция, кишечный синдром. Глубина поиска – 3 года. **Результаты.** Как показал анализ отечественных и зарубежных публикаций, в основе патогенеза кишечного синдрома при COVID-19 лежит комплекс таких тесно взаимосвязанных патогенетических факторов, как «цитокиновый шторм», повреждение сосудов микроциркуляторного русла с развитием микротромбоза, оксидативный стресс, гипоксия смешанного типа, воспаление и инфекционная интоксикация.

Ключевые слова: COVID-19, кишечный синдром, коагулопатия, гипоксия, воспаление, интоксикация.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Долгих Владимир Терентьевич, e-mail: prof_dolgih@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Этиология COVID-19. Пандемия новой коронавирусной болезни (COVID-19) охватила практически все страны мира. Вирусы SARS-CoV-2, попадая в организм через входные ворота (легкие, желудочно-кишечный тракт), связываются с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), локализованными на поверхности эпителиальных и эндотелиальных клеток, проникают в них и запускают инфекционный

процесс, получивший название COVID-19. В ответ на SARS-CoV-2 происходит активация врожденного иммунитета, что вызывает синтез и секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов с развитием «цитокинового шторма» и повреждением таких жизненно важных органов, как легкие и кишечник, вследствие поражения сосудов микроциркуляторного русла, усиления коагуляционных процессов, гипоксии, ок-

LEADING PATHOGENETIC FACTORS OF INTESTINAL SYNDROME FORMATION IN COVID-19

V. T. Dolgikh¹, T. I. Dolgikh²

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

² Penza Institute for Advanced Training of Doctors,

Branch of the Russian Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The study aims to review the scientific literature devoted to the analysis of leading pathogenetic factors of intestinal syndrome formation in novel coronavirus infection. **Material and methods.** The search of scientific literature was carried out in the following databases: Web of Science, Scopus, PubMed and RSCI using such keywords as coronavirus infection, intestinal syndrome. The search depth was 3 years. **Results.** As analysis of Russian and foreign publications has shown, the pathogenesis of intestinal syndrome in COVID-19 is determined by the complex of such interconnected pathogenetic factors as cytokine storm, damage of microcirculatory bloodstream vessels with the development of microthrombosis, oxidative stress, hypoxia of mixed type, inflammation, and infectious intoxication.

Keywords: COVID-19, intestinal syndrome, coagulopathy, hypoxia, inflammation, intoxication.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Vladimir T. Dolgikh, e-mail: prof_dolgih@mail.ru

сидативного стресса, инфекционной интоксикации. В конечном итоге развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и синдром полиорганной дисфункции, а затем и полиорганной недостаточности.

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной анализу важнейших патогенетических факторов формирования кишечного синдрома при новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: коронавирусная инфекция, кишечный синдром. Глубина поиска – 3 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез (COVID-19). При COVID-19 спайковый белок (S-белок) с короноподобной формой вирусной оболочки связывается с рецепторами АПФ2, после чего проникает в клетку-мишень [1]. АПФ2-рецепторы экспрессируются на альвеолярном эпителии, эпителии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек, эндотелии сосудов [2].

Вирус передается воздушно-капельным и контактным путем, с пищевыми продуктами и от предметов, загрязненных SARS-CoV-2. Возможен также фекально-оральный путь передачи вируса [3], вирус обнаруживается в ЖКТ и кале даже после его устранения из дыхательных путей.

Пусковым звеном этого заболевания является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени и размножение в них с развитием инфекционной интоксикации. Клинически это проявляется выраженной гипертермией, кашлем, мышечной и суставной болью, нарастанием заторможенности и усталости. Далее усиливаются респираторные нарушения, в периферической крови уменьшается количество нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов, повышается содержание D-димеров, снижается концентрация альбумина, но возрастает содержание ряда цитокинов: IL-1β, IL-1ra, IFN-γ, IP10, MCP1, IL-8, IL-10, TNF-α [4]. Характерно, что важнейшим из всех цитокинов, участвующих в развитии гиперергического воспалительного процесса в кишечнике у пациентов с COVID-19 и тяжелым течением заболевания, является IL-6.

Воспалительный процесс и прогрессирующий оксидативный стресс закономерно вызывают повреждение митохондрий эпителия ЖКТ. В результате этого в зоне воспаления накапливаются фрагменты разрушенных клеток и митохондрий. Эти продукты, действуя как молекулярные паттерны, связанные с повреждением, пролонгируют острое воспаление до развития хронического чрезмерного воспаления.

Важнейшие патогенетические факторы поражения кишечника. Патогенез критического состояния, вызванного вирусом SARS-CoV-2, заключается в массивном повреждении эпителиальных клеток желудка, тонкой и толстой кишки, имеющих рецепторы АПФ2, и эндотелиоцитов сосудов микроциркуляторного русла с развитием гипериммунного процесса, именуемого «цитокиновым штормом», и распространенного тромбоза микрососудов [5, 6].

Вирус SARS-CoV-2, размножаясь в холангиоцитах, вызывает повреждение и внутрипеченочных желчных протоков, что сопровождается поражением печени

и выраженной гиперферментемией, билирубинемией и увеличением протромбинового времени. Таким образом, коагулопатия становится одним из важнейших патогенетических факторов и часто ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, особенно у пациентов, находящихся в критическом состоянии [7].

Среди основных патогенетических факторов коагулопатии при COVID-19 выделяют: микрососудистую обструкцию сосудов кишечника, или тромбовоспалительный синдром; повышенную продукцию цитокинов IL-6, IL-7, TNF-α и хемокинов CCL2, CCL3; гиперактивацию моноцитов и макрофагов; комплексно-ассоциированную микроангиопатию; дисрегуляцию ренин-ангиотензиновой системы и повышение экспрессии тромбоцитами и макрофагами тканевого фактора [8, 9].

Клиническая картина поражения центральной нервной системы (ЦНС) при COVID-19 на фоне кишечного синдрома включает нарушение обоняния, вкусовой чувствительности, дисфонию, дисфагию, количественные и качественные нарушения сознания, зрения, слуха, атаксию, судорожный приступ, инсульт [10].

Механизмы формирования кишечного синдрома. При COVID-19 важную роль играет нарушение микроциркуляторного русла органов ЖКТ вследствие прямого вирусного повреждения эндотелиоцитов [11]. Рецептор АПФ2 присутствует в артериальных и венозных эндотелиальных клетках и в артериальных гладкомышечных клетках многих органов. Репликация вируса вызывает прямое повреждение и гибель клеток с высвобождением из них провоспалительных факторов [12]. При COVID-19 выявляется выраженное полнокровие капилляров, артериол и вен органов ЖКТ. При патоморфологическом исследовании в сосудах микроциркуляторного русла обнаруживаются сгустки, свежие фибриновые и организуемые тромбы, а также периваскулярные кровоизлияния [13].

Массивное высвобождение в сосудистое русло цитокинов и хемокинов под влиянием коронавируса трактуется как «цитокиновый шторм» [14]. «Цитокиновый шторм» является одним из наиболее важных патогенетических факторов формирования критического состояния пациентов, пораженных коронавирусной инфекцией, при котором воспалительное повреждение ЖКТ, легких и других органов развивается в результате нарушения регуляции иммунных реакций.

«Цитокиновый шторм», возникающий в результате высвобождения медиаторов воспаления в ответ на генерализацию воспаления и гипоксии, вызывает дисфункцию эндотелия, нарушение свертывания крови и обструкцию микрососудов тромбами, синдром капиллярной утечки, коллапс кровообращения [15].

Клинические проявления. У заболевших COVID-19, кроме симптомов дыхательной недостаточности и кишечного синдрома, выявляется аносмия, головная боль, головокружение, судороги, острые нарушения мозгового кровообращения, что может свидетельствовать о вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) в патогенез новой коронавирусной инфекции [16]. Кроме того, у инфицированных пациентов может наблюдаться гипертермия, а не лихорадка (поскольку жаропонижающие препараты температуру тела не снижают), кашель, миалгия, выделение мокроты, головная боль, кровохарканье, диарея, одышка

и в некоторых случаях – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острая сердечная недостаточность [17]. Примерно у трети критически больных пациентов с COVID-19 развиваются тромботические осложнения: от тромбоза глубоких вен до ишемического инсульта и тромбоэмболии легочной артерии [18].

В настоящее время в качестве биомаркеров тяжести течения и исхода COVID-19 рассматривают D-димер, IL-6, альбумин, лактатдегидрогеназу, фибриноген, ферритин, С-реактивный белок, количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, протромбиновое время [19].

Вся патогенетическая цепочка кишечного синдрома носит явную гипоксическую направленность, и все структурно-метаболические повреждения являются прямым или косвенным следствием гипоксии. Воспаление и гипоксия приводят к активации иммунных клеток и высвобождению ими новой порции медиаторов вследствие формирования неконтролируемой положительной обратной связи между воспалением и гипоксией.

Таким образом, патогенез дальнейших событий может выглядеть как продолжение ответа инфицированного организма на гипоксию: «цитокиновый шторм»; активация Т-клеток, макрофагов; манифестация воспаления, усугубление локальной гипоксии; генерализация нарушений гемодинамики, системы гемостаза, ухудшение доставки кислорода; генерализация гипоксии клеток различных органов; полиорганная недостаточность и летальный исход.

Гипоксия и антиоксидантный стресс при коронавирусной инфекции. Только гипоксия и воспаление, как следствие всех функционально-метаболических и структурных нарушений в органах ЖКТ и сосудах микроциркуляции, приводят к «цитокиновому шторму». Во время этого «цитокинового шторма» метаболическая адаптация к гипоксии нарушается из-за гиперпродукции активных форм кислорода (АФК) и азота, которые повреждают клеточные мембраны, нарушают регуляцию и инактивируют многие ферменты энергетического метаболизма, в первую очередь комплекс ферментов цикла Кребса [20]. Это приводит к энергетическому и окислительно-восстановительному кризису, уменьшению пролиферации В- и Т-клеток, повышению продукции цитокинов и гибели клеток [21].

Уровень АФК и азота на фоне вирус-индуцированного «цитокинового шторма» при гипоксии повышается в легких, ЖКТ, печени и других органах посредством двух механизмов. Во-первых, связывание вирусной РНК с Toll-рецепторами (TLRs) снижает экспрессию генов митохондриальной электронной транспортной цепи, что увеличивает продукцию супероксидного радикала митохондриями. Во-вторых, фагоцитарные клетки рекрутируются в легкие, кишечник, где вместе с легочными и кишечными фагоцитами активируются для повышения активности НАДФН-оксидазы с целью увеличения выработки как внутриклеточных, так и внеклеточных АФК, предназначенных для уничтожения патогенов [22].

Накопление АФК и истощение антиоксидантных систем приводит к окислительному стрессу, хронической активации как иммунных реакций, так и воспаления. Благодаря способности АФК вступать в реакцию практически с любыми биологическими молекулами, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты, их

длительно сохраняющееся повышение всегда связано с нестабильностью генома, дисфункцией органелл и апоптозом [20, 21].

Вирус SARS-CoV-2 вызывает высокую летальность из-за того, что у некоторых пациентов развивается избыточный иммунный ответ, связанный с «цитокиновым штормом» и ОРДС. Чем больше экспрессия аутокоидов при «цитокиновом шторме», тем тяжелее протекают нарушения энергетического обмена. Некоторые аутокоиды и их рецепторы играют в татогенезе при COVID-19 драматическую роль. От их количества, активности их рецепторов и степени повреждающего действия их сигналингов зависит эффективность проводимой терапии и выживаемость больных [23].

Некоторые авторы предлагают рассматривать окислительный стресс в качестве «ключевого игрока» в патогенезе COVID-19 [24]. Кроме того, воспаление может усиливать реакции окислительного стресса, увеличивая образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей) и подавляя адаптивное звено иммунной системы, а именно Т-клетки, осуществляющие уничтожение инфицированных вирусом клеток. Это создает порочный круг, который препятствует специфическому иммунному ответу против SARS-CoV-2.

Нейтрофилы генерируют в избытке АФК, которые усугубляют иммунопатологический ответ хозяина, приводя к более тяжелому течению заболевания [25]. АФК усиливают деструктивное действие вируса на альвеолярный эпителий, эпителий ЖКТ и эндотелиальные клетки при прокоагуляционном эндотелиите [26]. Патогенная роль АФК проявляется не только в отношении клеточных структур легких, кишечника, но и в отношении мембраны эритроцитов и структуры гема, что, по мнению рядов авторов, увеличивает вклад АФК в развитие гипоксической дыхательной недостаточности, развивающейся при наиболее тяжелых случаях COVID-19. Окислительный стресс, в свою очередь, является основным патогенетическим фактором локального или системного повреждения тканей, которое и приводит к тяжелому течению COVID-19. Иммунные клетки рекрутируются в поврежденный участок, что приводит к «дыхательному взрыву» лейкоцитов, а значит, к повышенному образованию и накоплению АФК [27].

Нуклеокапсидный белок вируса SARS-CoV-2 обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки. Патогенез проявлений, связанных с коронавирусом пищеварительной системы, пока точно не известен. Усугублять тяжесть повреждения ЖКТ на фоне коронавирусной инфекции могут гипоксия, эндотоксемия и лекарственные препараты. Все симптомы со стороны ЖКТ при COVID-19 чаще встречаются у пациентов среднего и пожилого возраста, у которых отмечается более тяжелое течение инфекции.

Гастроэнтерологические проявления COVID-19.

Среди гастроэнтерологических жалоб больных COVID-19 следует отметить тошноту и рвоту [28], а наиболее частыми гастроэнтерологическими симптомами являются анорексия, боль в животе, диарея при наличии в стуле РНК SARS CoV-2 [29, 30]. Поскольку диарея чаще всего развивается уже во время госпитализации, она может быть обусловлена приемом антибиотиков. В некоторых случаях диарея может выступать на первый план в клинической картине COVID-19 [31]. После

специфической терапии диарея прекращается параллельно с исчезновением изменений в легких.

Полагают, что типичные респираторные симптомы свойственны преимущественно первой волне заболевших коронавирусной инфекцией, а симптомы ЖКТ – второй. У пациентов с COVID-19 наряду с гипертермией, общей слабостью, одышкой, головной болью отмечаются и гастроэнтерологические жалобы [32]. При COVID-19 наряду с легкими поражаются также другие органы и системы, в том числе ЖКТ, который, как и респираторный тракт, может служить входными воротами инфекции. РНК коронавируса COVID-19 была выявлена и у пациента, предъявлявшего жалобы на тошноту, рвоту и присоединившуюся диарею [32].

Таким образом, вирус COVID-19 может поражать ЖКТ несколькими путями. Во-первых, возможно рецептор-опосредованное проникновение в клетки организма. Во-вторых, он способен индуцировать воспаление и изменять проницаемость слизистых оболочек. В-третьих, вирус, возможно, нарушает взаимодействие оси «кишечник – легкие» и таким образом дополнительно способствует прогрессированию респираторных симптомов [33]. Внимание к симптомам со стороны органов ЖКТ у пациентов с COVID-19

должно облегчить раннюю диагностику заболевания и таким образом способствовать ограничению распространения SARS-CoV-2, а также раннему началу лечения, до развития тяжелых форм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время остаются неизученными вопросы, касающиеся связи желудочно-кишечных симптомов с основными прогностическими факторами новой коронавирусной инфекции, риском развития пневмонии, острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса. Все это свидетельствует о необходимости продолжения исследований повреждений органов пищеварения, развивающихся при COVID-19, и их влияния на течение и прогноз заболевания [33].

Внимание к симптомам со стороны органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19 должно облегчить раннюю диагностику заболевания и таким образом способствовать ограничению распространения SARS-CoV-2, а также раннему лечению, до развития тяжелых форм.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шкурко Т. В., Веселов А. В., Князев О. В. и др. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Московская медицина. 2020. № 2 (36). С. 78–86.
2. South A. M., Diz D. I., Chappel M. C. COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences // Am J Physiol Circ Physiol. 2020. Vol. 318, Is. 5. P. H1084–H1090. DOI 10.1152/ajp-heart00217.2020.
3. Йокота Ш, Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение. 2020. № 9 (4). С. 13–25. DOI 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
4. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome // Lancet Respir Med. 2020. Vol. 8, Is. 4. P. 420–422. DOI 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
5. Mason R. J. Pathogenesis of COVID-19 From a Cell Biology Perspective // Eur Respir J. 2020. Vol. 55, Is. 4. P. 2000607. DOI 10.1183/13993003.00607-2020.
6. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., Peng Z., Pan H. Clinical Features and Shortterm Outcomes of 221 Patients with COVID-19 in Wuhan, China // J Clin Virol. 2020. Vol. 127. P. 104364. DOI 10.1016/j.jcv.2020.104364.
7. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure // Thromb Haemost. 2020. Vol. 120, Is. 6. P. 998–1000. DOI 10.1055/s-0040-1710018.
8. Merad M., Martin J. C. Pathological Inflammation in Patients with COVID-19: A Key Role for Monocytes and Macrophages // Nat Rev Immunol. 2020. Vol. 20, Is. 6. P. 355–362. DOI 10.1038/s41577-020-0331-4.
9. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19 // Lancet. 2020. Vol. 395, Is. 10234. P. 1417–1418. DOI 10.1016/S0140-6736 (20)30937-5.

REFERENCES

1. Shkurko T. V., Veselov A. V., Knyazev O. V. et al. Clinical Characteristics of the Novel Coronavirus Disease COVID-19 in Patients with Gastrointestinal Disorders // Moskovskaia meditsina. 2020. No. 2 (36). P. 78–86. (In Russian).
2. South A. M., Diz D. I., Chappel M. C. COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences // Am J Physiol Circ Physiol. 2020. Vol. 318, Is. 5. P. H1084–H1090. DOI 10.1152/ajp-heart00217.2020.
3. Yokota Sh., Kuroiva E., Nishioka K. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Cytokine Storms. For More Effective Treatments from the Viewpoints of an Inflammatory Pathophysiology Perspective // Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2020. No. 9 (4). P. 13–25. DOI 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25. (In Russian).
4. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome // Lancet Respir Med. 2020. Vol. 8, Is. 4. P. 420–422. DOI 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
5. Mason R. J. Pathogenesis of COVID-19 From a Cell Biology Perspective // Eur Respir J. 2020. Vol. 55, Is. 4. P. 2000607. DOI 10.1183/13993003.00607-2020.
6. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., Peng Z., Pan H. Clinical Features and Shortterm Outcomes of 221 Patients with COVID-19 in Wuhan, China // J Clin Virol. 2020. Vol. 127. P. 104364. DOI 10.1016/j.jcv.2020.104364.
7. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure // Thromb Haemost. 2020. Vol. 120, Is. 6. P. 998–1000. DOI 10.1055/s-0040-1710018.
8. Merad M., Martin J. C. Pathological Inflammation in Patients with COVID-19: A Key Role for Monocytes and Macrophages // Nat Rev Immunol. 2020. Vol. 20, Is. 6. P. 355–362. DOI 10.1038/s41577-020-0331-4.
9. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19 // Lancet. 2020. Vol. 395, Is. 10234. P. 1417–1418. DOI 10.1016/S0140-6736 (20)30937-5.

10. Цыган Н. В., Трашков А. П., Рябцев А. В. и др. Особенности симптоматики и патогенеза поражения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических наблюдений: обзор // *Общая реаниматология*. 2021. № 17 (3). С. 65–77. DOI 10.15360/1813-9779-2021-3-65-77.
11. Vassiliou A. G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Orfanos S. E. Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, Is. 22. P. 8793. DOI 10.3390/ijms21228793.
12. Yang D., Han Z., Oppenheim J. J. Alarmins and Immunity // *Immunol Rev*. 2017. Vol. 280, Is. 1. P. 41–56. DOI 10.1111/immr.12577.
13. Zhang C., Wu Z., Li J.-W., Zhao H., Wang G.-Q. Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19: Interleukin-6 Receptor Antagonist Tocilizumab May Be the Key to Reduce Mortality // *J Antimicrob Agents*. 2020. Vol. 55, Is. 5. P. 105954. DOI 10.1016/j.jantimicag.2020.105954.
14. Fajgenbaum D. C., June C. H. Cytokine Storm // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, Is. 23. P. 2255–2273. DOI 10.1056/NEJMra2026131.
15. Pearce L., Davidson S. M., Yellon D. M. The Cytokine Storm of COVID-19: A Spotlight on Prevention and Protection // *Expert Opin Ther Targets*. 2020. Vol. 24, No. 8. P. 723–730. DOI 10.1080/25.14728222.2020.1783243.
16. Sisniega D. C., Reynolds A. S. Severe Neurologic Complications of SARS-CoV-2 // *Curr Treat Options Neurol*. 2021. Vol. 23, Is. 5. P. 14. DOI 10.1007/s11940-021-00669-1.
17. Li X., Xu S., Yu M. et al. Risk Factors for Severity and Mortality in Adult COVID-19 Inpatients in Wuhan // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146, Is. 1. P. 110–118. DOI 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
18. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-Related Thrombo-inflammatory Status: MicroCLOTS and Beyond // *General Reanimatology*. 2020. Vol. 16, No. 3. P. 14–15. DOI 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2.
19. Kermali M., Khalsa R. K., Pillai K., Ismail Z., Harky A. The Role of Biomarkers in Diagnosis of COVID-19 – A Systematic Review // *Life Sci*. 2020. Vol. 254. P. 117788. DOI 10.1016/j.lfs.2020.117788.
20. Hirota K. Basic Biology of Hypoxic Responses Mediated by the Transcription Factor HIFs and Its Implication for Medicine // *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, Is. 2. P. 32. DOI 10.3390/biomedicines8020032.
21. Bradshaw P. C., Seeds W. A., Miller A. C., Mahajan V. R., Curtis W. M. COVID-19: Proposing a Ketone-Based Metabolic Therapy as a Treatment to Blunt the Cytokine Storm // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020. P. 6401341. DOI 10.1155/2020/6401341.
22. Khomich O. A., Kochetkov S. N., Bartosch B., Ivanov A. V. Redox Biology of Respiratory Viral Infections // *Viruses*. 2018. Vol. 10, Is. 8. P. 392. DOI 10.3390/v10080392.
23. Badawy A. A.-B. Immunotherapy of COVID-19 with Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors: Starting with Nicotinamide // *Biosci Rep*. 2020. Vol. 40, Is. 10. P. BSR20202856. DOI 10.1042/BSR20202856.
24. Cecchini R., Cecchini A. L. SARS-CoV-2 Infection Pathogenesis Is Related to Oxidative Stress as a Response to Aggression // *Med Hypotheses*. 2020. Vol. 143. P. 110102. DOI 10.1016/j.mehy.2020.110102.
25. Laforge M., Elbim C., Frère C. et al. Tissue Damage From Neutrophil-Induced Oxidative Stress in COVID-19 // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20, Is. 9. P. 515–516. DOI 10.1038/s41577-020-0407-1.
26. Teuwen L.-A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: The Vasculature Unleashed // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20. P. 389–391. DOI 10.1038/s41577-020-0343-0.
10. Tsygan N. V., Trashkov A. P., Ryabtsev A. V. et al. Signs and Symptoms of Central Nervous System Involvement and Their Pathogenesis in COVID-19 According to the Clinical Data (Review) // *General Reanimatology*. 2021. No. 17 (3). P. 65–77. DOI 10.15360/1813-9779-2021-3-65-77. (In Russian).
11. Vassiliou A. G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Orfanos S. E. Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, Is. 22. P. 8793. DOI 10.3390/ijms21228793.
12. Yang D., Han Z., Oppenheim J. J. Alarmins and Immunity // *Immunol Rev*. 2017. Vol. 280, Is. 1. P. 41–56. DOI 10.1111/immr.12577.
13. Zhang C., Wu Z., Li J.-W., Zhao H., Wang G.-Q. Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19: Interleukin-6 Receptor Antagonist Tocilizumab May Be the Key to Reduce Mortality // *J Antimicrob Agents*. 2020. Vol. 55, Is. 5. P. 105954. DOI 10.1016/j.jantimicag.2020.105954.
14. Fajgenbaum D. C., June C. H. Cytokine Storm // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, Is. 23. P. 2255–2273. DOI 10.1056/NEJMra2026131.
15. Pearce L., Davidson S. M., Yellon D. M. The Cytokine Storm of COVID-19: A Spotlight on Prevention and Protection // *Expert Opin Ther Targets*. 2020. Vol. 24, No. 8. P. 723–730. DOI 10.1080/25.14728222.2020.1783243.
16. Sisniega D. C., Reynolds A. S. Severe Neurologic Complications of SARS-CoV-2 // *Curr Treat Options Neurol*. 2021. Vol. 23, Is. 5. P. 14. DOI 10.1007/s11940-021-00669-1.
17. Li X., Xu S., Yu M. et al. Risk Factors for Severity and Mortality in Adult COVID-19 Inpatients in Wuhan // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146, Is. 1. P. 110–118. DOI 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
18. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-Related Thrombo-inflammatory Status: Micro CLOTS and Beyond // *General Reanimatology*. 2020. Vol. 16, No. 3. P. 14–15. DOI 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2.
19. Kermali M., Khalsa R. K., Pillai K., Ismail Z., Harky A. The Role of Biomarkers in Diagnosis of COVID-19 – A Systematic Review // *Life Sci*. 2020. Vol. 254. P. 117788. DOI 10.1016/j.lfs.2020.117788.
20. Hirota K. Basic Biology of Hypoxic Responses Mediated by the Transcription Factor HIFs and Its Implication for Medicine // *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, Is. 2. P. 32. DOI 10.3390/biomedicines8020032.
21. Bradshaw P. C., Seeds W. A., Miller A. C., Mahajan V. R., Curtis W. M. COVID-19: Proposing a Ketone-Based Metabolic Therapy as a Treatment to Blunt the Cytokine Storm // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020. P. 6401341. DOI 10.1155/2020/6401341.
22. Khomich O. A., Kochetkov S. N., Bartosch B., Ivanov A. V. Redox Biology of Respiratory Viral Infections // *Viruses*. 2018. Vol. 10, Is. 8. P. 392. DOI 10.3390/v10080392.
23. Badawy A. A.-B. Immunotherapy of COVID-19 with Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors: Starting with Nicotinamide // *Biosci Rep*. 2020. Vol. 40, Is. 10. P. BSR20202856. DOI 10.1042/BSR20202856.
24. Cecchini R., Cecchini A. L. SARS-CoV-2 Infection Pathogenesis Is Related to Oxidative Stress as a Response to Aggression // *Med Hypotheses*. 2020. Vol. 143. P. 110102. DOI 10.1016/j.mehy.2020.110102.
25. Laforge M., Elbim C., Frère C. et al. Tissue Damage From Neutrophil-Induced Oxidative Stress in COVID-19 // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20, Is. 9. P. 515–516. DOI 10.1038/s41577-020-0407-1.
26. Teuwen L.-A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: The Vasculature Unleashed // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20. P. 389–391. DOI 10.1038/s41577-020-0343-0.

27. Steven S., Frenis K., Oelze M. et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease // *Oxid Med Cell Longev*. 2019. Vol. 2019. P. 7092151. DOI 10.1155/2019/7092151.
28. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, Is. 18. P. 1708–1720. DOI 10.1056/NEJMoa2002032.
29. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323, Is. 11. P. 1061–1069. DOI 10.1001/jama.2020.1585.
30. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases with SARS-CoV-2 Infection // *Gut*. 2020. Vol. 69, Is. 6. P. 997–1001. DOI 10.1136/gutjnl-2020-321013.
31. Song Y., Liu P., Shi X. L. et al. SARS-CoV-2 Induced Diarrhoea as Onset Symptom in Patient with COVID-19 // *Gut*. 2020. Vol. 69, Is. 6. P. 1143–1144. DOI 10.1136/gutjnl-2020-320891.
32. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19 Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, Is. 6. P. 1831–1833. DOI 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
33. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Зольникова О. Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020. № 30 (3). С. 7–13. DOI 10/22416/1382-4376-2020-30-3-7.
27. Steven S., Frenis K., Oelze M. et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease // *Oxid Med Cell Longev*. 2019. Vol. 2019. P. 7092151. DOI 10.1155/2019/7092151.
28. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, Is. 18. P. 1708–1720. DOI 10.1056/NEJMoa2002032.
29. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323, Is. 11. P. 1061–1069. DOI 10.1001/jama.2020.1585.
30. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases with SARS-CoV-2 Infection // *Gut*. 2020. Vol. 69, Is. 6. P. 997–1001. DOI 10.1136/gutjnl-2020-321013.
31. Song Y., Liu P., Shi X. L. et al. SARS-CoV-2 Induced Diarrhoea as Onset Symptom in Patient with COVID-19 // *Gut*. 2020. Vol. 69, Is. 6. P. 1143–1144. DOI 10.1136/gutjnl-2020-320891.
32. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19 Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, Is. 6. P. 1831–1833. DOI 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
33. Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Zolnikova O. Yu. et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020. No. 30 (3). P. 7–13. DOI 10/22416/1382-4376-2020-30-3-7. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгих Владимир Терентьевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитации, Москва, Россия.

E-mail: prof_dolgikh@mail.ru

Долгих Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской микробиологии и лабораторной медицины, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской академии непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Пенза, Россия.

E-mail: dolgih-ti@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

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

E-mail: prof_dolgikh@mail.ru

Tatyana I. Dolgikh – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Microbiology and Laboratory Medicine, Penza Institute for Postgraduate Doctors' Training, Branch of the Russian Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia.

E-mail: dolgih-ti@mail.ru

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

А. Р. Сaitov ^{1,2}, А. Ю. Биек ^{1,2}, И. Ю. Добрынина ^{1,2}, Т. Н. Коваленко ², О. Л. Арямкина ¹

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

Цель – изучить современное состояние проблемы патогенетического значения дефицита витамина D и его клинических проявлений при метаболически ассоциированной коморбидности и неалкогольной жировой болезни печени. **Материал и методы.** Проанализированы источники научной литературы, в том числе обзоры рандомизированных контролируемых клинических исследований на платформах PubMed, eLibrary, КиберЛенинка и др. Глубина поиска – 10 лет. Изучено состояние проблемы дефицита витамина D при метаболическом синдроме и неалкогольной жировой болезни печени. **Результаты.** Анализ современного состояния вопроса корреляции недостаточности витамина D с метаболическим синдромом и метаболически ассоциированной терапевтической коморбидностью, сердечно-сосудистой патологией и неалкогольной жировой болезнью печени позволил обосновать чрезвычайную актуальность проблемы, определяемой эпидемиями этих заболеваний. Показана патогенетическая роль и значение ожирения в формировании метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени, синдрома недостаточности витамина D. Доказано взаимовлияние метаболического синдрома, его составляющих и дефицита витамина D. Определена протективная роль витамина D в профилактике развития в первую очередь сердечно-сосудистых осложнений. Это создает предпосылки для дальнейшего изучения проблемы с целью улучшения как эпидемиологических показателей, так и качества жизни людей.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, синдром дефицита витамина D.

Шифр специальности: 14.01.04 Внутренние болезни;
14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Сaitov Aziz Ruslanovich, e-mail: noghay_05@bk.ru

VITAMIN D DEFICIENCY IN METABOLIC SYNDROME AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

A. R. Saitov ^{1,2}, A. Yu. Biek ^{1,2}, I. Yu. Dobrynina ^{1,2}, T. N. Kovalenko ², O. L. Aryamkina ¹

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

The study aims to analyze the current state of the problem of pathogenetic significance of vitamin D deficiency and its clinical manifestations in metabolically associated comorbidity and non-alcoholic fatty liver disease. **Material and methods.** The analysis of scientific literature, inter alia reviews of randomized controlled clinical trials, was carried out using such databases as PubMed, eLibrary, CyberLeninka, etc. The search depth was 10 years. The current state of the problem of vitamin D deficiency in metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease was analyzed. **Results.** The extreme relevance of the problem has been substantiated by the analysis of the current state of the correlation of vitamin D deficiency with metabolic syndrome and metabolically associated therapeutic comorbidity, cardiovascular and non-alcoholic fatty liver disease, and has been determined by the epidemic of these diseases. The pathogenetic role and significance of obesity in forming metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, and vitamin D deficiency syndrome have been presented. The correlation of metabolic syndrome, its components and vitamin D deficiency has been substantiated. The protective role of vitamin D in preventive measures from primarily cardiovascular complications has been determined. The study creates preconditions for the further analysis of the problem in order to improve both epidemiologic indicators and the life quality of people.

Keywords: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, vitamin D deficiency syndrome.

Code: 14.01.04 Internal Diseases;

14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Aziz R. Saitov, e-mail: noghay_05@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье человека определяется не только наследственностью, но и факторами окружающей среды. Значение витамина D для человека бесспорно и многогранно. Витамин D, кодируемый в IV классе МКБ 10-го пересмотра (E55, E55.9), получаемый человеком с продуктами питания и синтезируемый под воздействием инсоляции, регулирует кальций-фосфорный обмен, иммунитет, модуляцию клеточного роста, воспаление, противоопухолевую защиту, нервно-мышечную проводимость, экспрессию генов, кодирующих белки, участвующие в пролиферации, дифференциации и апоптозе [1]. Формирование активной формы витамина D в D-гормон проходит в результате его гидроксирования в печени (I) и почках (II) под контролем паратиреоидного гормона. Эпидемия дефицита витамина D обусловлена образом жизни людей, в первую очередь качеством продуктов питания и понижением физической активности, а также эпидемией ожирения, обусловленной депонированием этого витамина в подкожно-жировой клетчатке. Ожирение и ассоциированные с ним заболевания составляют коморбидность, именуемую «метаболический синдром» (МС), характеризующийся еще и инсулинорезистентностью или сахарным диабетом (СД) 2-го типа, сердечно-сосудистой патологией – артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [2–4]. С 2020 г. иностранными и отечественными экспертами введено новое консенсусное понятие – «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МА ЖБП) (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease). При метаболически ассоциированной коморбидности в исходе кардиоваскулярной патологии формируется первично-сморщенная почка со снижением ее функции и развитием хронической болезни почек (ХБП). Ожирение, МС и синдром дефицита витамина D относятся сегодня к болезням цивилизации [5–6]. Проблема клинической медицины в том, что эти заболевания в большинстве случаев остаются нераспознанными в течение длительного времени, а возникновение и прогрессирование метаболически ассоциированных заболеваний и дефицита витамина D взаимосвязаны, что требует их ранней диагностики, профилактики и лечения. Группы больных с высоким риском тяжелого дефицита витамина D представлены пациентами 60 лет и старше, больными с ожирением, ХБП, печеночной недостаточностью и другими заболеваниями [1, 7, 8]. Дефицит витамина D, с учетом вышеперечисленного, ассоциирован со многими метаболически ассоциированными заболеваниями, в том числе сердечно-сосудистыми, а также с МА ЖБП. Показано, что восполнение дефицита витамина D снижает риски смертности и метаболически ассоциированной заболеваемости [9–10].

Цель – изучить современное состояние проблемы патогенетического значения, клинических проявлений дефицита витамина D при метаболически ассоциированной коморбидности и неалкогольной жировой болезни печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы источники научной литературы на платформах PubMed, eLibrary, КиберЛенинка и др., в том числе обзоры рандомизированных контролируемых клинических исследований, посвященных дефициту витамина D при метаболическом синдроме

и ассоциированным с ним коморбидным заболеваниями. Глубина поиска – 10 лет. Исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры внутренних болезней Сургутского государственного университета по инициативной теме «Предикторы генеза развития, течения и исходов хронических и коморбидно протекающих соматических заболеваний» (зарегистрирована 24.06.2019 в ЕГИСУ НИОКТР, № АААА-А19-119062490051-6).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Жирорастворимый витамин D существует в формах D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол), первая из которых преимущественно растительного происхождения, вторая – преимущественно животного, в том числе эндогенного. В организм витамин D поступает двумя путями: алиментарным (с продуктами питания или пищевыми добавками) и экзогенным (под воздействием ультрафиолетовых лучей солнечного света). Биологически интактный витамин D становится активным D-гормоном [1,25(OH)₂D] подвергаясь гидроксированию. В печени и почках формируются кальцидиол, или 25-гидроксивитамин D [25(OH)D] и кальцитриол, или 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)₂D], уровни которого через паратгормон (ПТГ) регулируются 1α-гидроксилазой (CYP27B1) и фактором роста фибробластов 23 (FGF23). При возрастании физиологических потребностей в кальции и фосфоре по принципу обратной положительной связи увеличивается синтез паратиреоидного гормона (ПТГ) в околощитовидных железах. Опосредованно, через рецепторы к витамину D (VDR), ПТГ активирует 1α-гидроксилазу (CYP27B1) более чем в 40 тканях, а именно в почках, эндотелиоцитах, кардиомиоцитах, клетках костной ткани и иммунной системы, энтероцитах, колоноцитах, бета-клетках поджелудочной железы, мозге, молочной железе, миоцитах поперечно-полосатой мускулатуры, простате, щитовидной железе, коже, гладко-мышечных клетках сосудов, остеобластах, тестикулах и яичниках и др. [9–11]. Все это обосновывает значение витамина D в организме и объясняет его конечные функции и свойства.

Эффекты витамина D опосредованы через VDR ядерные рецепторы – лигандзависимые транскрипционные факторы суперсемейства стероид/тиреоид гормональных рецепторов, представляющих собой протеин из 427 аминокислот, каждый из которых состоит из трех областей с отдельными функциями [12]. Эффекты витамина D многогранны. Кроме влияния на обмен кальция и фосфора, витамин D обеспечивает механизм действия «внескелетных» или кальций-независимых функций, оказывая локальные и системные специфические эффекты: антипролиферативный; противовоспалительный (воздействуя на апоптоз и неопластогенез); иммуномодулирующий; антидепрессивный; гипотензивный; антиатерогенный; антидиабетический; липолитический; анаболический и пр. Также витамин D оказывает влияние на старение клеток и всего организма.

Экспертами определен минимально нормальный уровень кальцидиола на уровне от 20 до 40 нг/мл и более при оптимальном его уровне более 30 нг/мл. Негативным является и дефицит, и избыток витамина D. Его недостаточность диагностируется на уровне 21–29 нг/мл, дефицит – на уровне менее 20 нг/мл,

а интоксикация – при концентрации, превышающей 150 нг/мл [8–10, 13].

Нормальный уровень витамина D предотвращает развитие рахита и остеопении у детей и взрослых, а назначение препарата является еще и показанием для профилактики и лечения остеопороза. Другой фермент – 24-гидроксилаза (CYP24A1) превращает кальцитриол в кальцитрионовую кислоту, которая является неактивной водорастворимой формой и выводится из организма с желчью. Пища с низким содержанием витамина D, сезонные и географические колебания инсоляции и образование кальцитрионовой кислоты создают предпосылки для развития недостаточности данного витамина. Доказано, что при ожирении витамин D депонируется в подкожно-жировой клетчатке, а при нарушении функции почек, особенно при нефротическом синдроме, он теряется с мочой. Это создает условия для развития недостаточности и в большей степени дефицита витамина D (25(OH)D): значение показателя менее 30 нг/мл и менее 20 нг/мл. Недостаточность витамина D имеет широкое распространение во всем мире и характеризуется как пандемия [1].

Синдром дефицита витамина D (СДВД) – клинический синдром, развивающийся вследствие снижения уровня сывороточного D [25(OH)D] – кальцидиола [1, 10]. Оценку содержания уровня витамина D определяют по содержанию кальцидиола, так как сывороточный уровень кальцитриола имеет ряд недостатков: в 85 % случаев он связан с транспортными белками, быстро разрушается с периодом полураспада менее 15 ч, находится в жесткой зависимости от концентрации ПТГ, кальция и фосфора. При этом его концентрация в плазме может оставаться в нормальных пределах, несмотря на то что кальцидиол уже достиг критически низкого уровня [7, 8, 10]. Ожирение, являясь основным критерием метаболического синдрома МС и МА ЖБП, патогенетически обосновывает дефицит витамина D в организме данной категории больных [7, 8, 14]. «Внескелетные» эффекты витамина D реализуются через влияние VDR: на цис-элемент ДНК промотора гена ренина, снижающего синтез последнего, тем самым подавляя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС); экспрессию генов ренина и генов рецепторов ангиотензина II (AT II); снижение выработки провоспалительных цитокинов путем ингибирования циклооксигеназ; активацию противовоспалительных цитокинов; снижение индуцированной цитокинами экспрессии молекул адгезии; снижение синтеза матричных металлопротеиназ; снижение синтеза провоспалительного ядерного фактора κ B; подавление образования пенистых клеток и снижение захват холестерина макрофагами; захват холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); регуляцию роста и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов; модулирование функции В- и Т-лимфоцитов, мононуклеарных и дендритных клеток, активированных Т- и В-лимфоцитов, в том числе проатерогенных; снижение кальцификации интимы и медиа артерий; синтез и секрецию инсулина путем увеличения концентрации ионов кальция в бета-клетках через кальциевые каналы; активацию кальций-зависимых эндопептидаз в бета-клетках, преобразующих неактивный проинсулин в инсулин; инициирование промотора гена инсулина; усиление синтеза и чувствительности рецепторов к инсулину в тканях-мишенях, в том числе через влияние на суб-

страт IRS1; увеличение уровня кальция, что усиливает скорость протекания инсулин-опосредованных процессов внутри клетки; увеличение количества и усиление активности β -клеток и др. [9, 15–17].

Метаболический синдром (МС) – комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющийся мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которого лежит ожирение, инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [3, 5, 6]. Высокая распространенность МС (в связи с пандемиями ожирения, СД 2-го типа, кардио-васкулярной патологии) определена критериями Национальной экспертной группы USA по тактике ведения пациентов с повышенным уровнем холестерина (NCEP-ATP III, 2001), Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESC-ESH, 2007), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2009), Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009) и др., основными компонентами которых являются сочетание ожирения, артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии с повышением триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижением ЛПВП, нарушением обмена углеводов [3, 6, 18]. Заболеваемость МС и его осложнения взаимосвязаны с увеличением заболеваемости ожирением – важным компонентом, приводящим к комплексу метаболических, гормональных и клинических нарушений, которые являются факторами риска развития социально-значимой патологии, обусловленной инсулинорезистентностью.

Генез развития МС обусловлен множеством факторов: образ жизни с алиментарно-гиподинамическими дефинициями и полигенными наследственными дефектами ведет к развитию абдоминального ожирения, являющегося центральным звеном данной метаболической коморбидности. В условиях абдоминального ожирения инициируются провоспалительные реакции, что приводит к липотоксическому повреждению адипоцитов, снижению их накопительной функции и дефициту адипонектина. Данные изменения ведут к нарушению метаболизма и функции гепатоцитов, следствием чего является развитие таких нарушений, как гиперинсулинемия и СД 2-го типа, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ) и НАЖБП. При этом под риском поражения находится множество органов (сердце, сосуды, головной мозг, почки и др.), что, соответственно, сказывается на здоровье организма в целом. В конечном итоге ускоряется атерогенез, формируется сердечно-сосудистая патология и ее осложнения и НАЖБП [5, 19]. Ожирение и ассоциированный с ним МС значительно повышают риск развития НАЖБП [4, 17, 18, 20].

Сегодня повсеместно регистрируются эпидемии не только МС и НАЖБП, но и дефицита витамина D. В литературе отмечен истинный уровень недостаточности витамина D до значений 10, 22, 50 % среди разных слоев населения в разных странах мира, особенно у лиц старших возрастных групп и детей [1, 13, 18, 21]. Распространенность МС в Китае составляет более 10 %, в США – более 24 %, а в России наблюдается у 18–22 % населения старше 18 лет. В Европейских странах, США и Канаде до 100 % пожилого населения имеют дефицит витамина D. Помимо пожилых людей, к группам высокого риска по дефициту витамина D относятся беременные и кормящие женщины, а также дети [9].

Продолжается также рост заболеваний, составляющих МС. Так, по данным официальной статистики, распространенность СД в Российской Федерации увеличилась на 2,2 млн за период с 2000 по 2015 г. По данным, опубликованным на сайте ВОЗ, число людей в мире, страдающих ожирением, увеличилось с 1975 по 2016 г. более чем втрое и составило 13 %; число людей с избыточным весом на тот период составило 39 % от всей популяции. Не менее 70–80 % женщин постменопаузального возраста имеют сывороточную концентрацию кальцидиола менее 30 нг/мл, что рассматривается как его дефицит [3, 5, 6, 8]. Все это доказывает взаимосвязь МС, НАЖБП и недостаточности витамина D, обосновывает актуальность проблемы и необходимость изучения поли- и коморбидности, учитывая прогноз увеличения темпов роста заболеваемости и распространенности МС и его составляющих в ближайшие четверть века в 1,5–2 раза.

Как следует ожидать, на фоне роста распространенности ожирения все острее стоит проблема исследования недостаточности и дефицита витамина D, особенно в условиях урбанизации и старения населения. Доказана взаимосвязь между МС – метаболически ассоциированной коморбидностью – и синдромом дефицита витамина D ввиду общности факторов риска их развития, среди которых ведущее значение приобретают нарушения жирового обмена с формированием ожирения, а при развитии на этом фоне инсулинорезистентности – еще и НАЖБП [4, 20, 22]. В формировании МС и синдрома дефицита витамина D играют роль так называемые «перекрестные» факторы риска [8, 13, 17, 22]. Выявлена определенная закономерность: повышение индекса массы тела (ИМТ) на одну избыточную единицу сопровождается снижением уровня кальцидиола на 1 % и более. Люди с синдромом дефицита витамина D чаще страдают ожирением, СД 2-го типа и другими составляющими МС, с увеличением риска развития МС при дефиците витамина D до 40 % [22–25]. Действительно ли ожирение и МС могут являться следствием синдрома дефицита витамина D? И не связано ли это взаимоотношение с образом жизни и питанием? Исследованиями установлено, что даже после коррекции физической активности и характера питания, вне зависимости от расы и этнической принадлежности, уровень кальцидиола остается обратно пропорциональным ИМТ и компонентам МС и его составляющим: ожирению, показателям гликемии и АГ [19, 23]. Другими исследованиями выявлена либо слабая взаимосвязь между ожирением как ведущим патогенетическим и пусковым механизмом развития МС и синдромом дефицита витамина D, либо ее отсутствие [9, 26].

Таким образом, развитие МС и синдрома дефицита витамина D определяют общие и частные причины, взаимосвязанные между собой. Общими причинами взаимовлияния являются ожирение, заболевания печени, в первую очередь НАЖБП, и СД 2-го типа. В условиях ожирения жирорастворимый витамин D захватывается адипоцитами, а его поступление в системный кровоток понижается. Поскольку при ожирении площадь кожного покрова больше, люди чаще носят более закрытую одежду и реже пребывают на солнце, поэтому снижается синтез кальцидиола. Данные дефиниции подтверждаются фактом снижения процента жировой ткани после бариатрических операций на желудке, когда транзиторно повышается уровень

кальцидиола. Кроме того, избыточное количество жировой ткани сопровождается повышением уровня лептина, способного снижать синтез и активность 1 α -гидроксилазы в почках, снижая тем самым и образование кальцитриола. К частным причинам взаимовлияния развития МС и синдрома дефицита витамина D относятся: длительное пребывание в светлое время суток в помещении; низкое потребление молочных продуктов и увеличение в рационе легкоусвояемых углеводов и тугоплавких жиров; использование закрытой одежды и солнцезащитных кремов; проживание в географических широтах с пониженной инсоляцией; токсическое влияние загрязненного воздуха, курения. И следствием такого варианта их взаиморазвития являются: заболевания почек, когда помимо угнетения синтеза кальцитриола снижается захват кальцидиола в почечный каналец; низкий уровень ЛПВП как маркер МС и кардио-васкулярного риска; пожилой возраст; темный цвет кожи; мальабсорбция вследствие заболеваний желудочно-кишечного тракта; прием определенных препаратов (противосудорожных, глюкокортикоидов, антиретровирусных и др.) [11, 24, 25].

Патогенетически обосновано развитие таких заболеваний, как МС и его составляющие (ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность и СД 2-го типа, АГ, ИБС, атеросклероз аорты и ее ветвей), на фоне синдрома дефицита витамина D [21, 27–29]. Осложнения и исходы коморбидной метаболической патологии, связанные с синдромом дефицита витамина D: острые нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность, при которой дефицит витамина D коррелирует как с ее развитием, так и с декомпенсацией [9, 11], с ХБП и ее ускоренными темпами прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности [9, 12, 14, 29], тем самым повышая риск смертности больных [7, 10, 14, 16]. У больных геронтологического профиля дефицит витамина D ассоциируется с саркопенией [13, 15] и, что также чрезвычайно важно, с ожирением. Плейотропное действие витамина D объясняется доказанным широким распространением его рецепторов практически во всех тканях организма [10].

Согласно сведениям из источников литературы о значимости МС, следует подчеркнуть, что рост эпидемии метаболических расстройств, ассоциированных с избыточным весом, зарегистрирован на 15–41 % в мировой популяции и на 25 % среди населения РФ, а ожирение в мире и в России встречается более чем в 39 % и в 55 % соответственно [20, 22, 30]. Взаимосвязь ожирения, МС, НАЖБП и синдрома дефицита витамина D очевидна. При ожирении риск поражения печени и развития НАЖБП значительно повышается [6, 17, 31, 32]. С одной стороны, НАЖБП свойственны мультитаргетные риски развития коморбидности, в первую очередь связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. С другой стороны, развитие и прогрессирование метаболически ассоциированной НАЖБП патогенетически обусловлено множеством механизмов: цитокинами (TNF α , TGF β); окисленным липопротеином низкой плотности; адипокинами (адипонектин и грелин); продуктами окислительного стресса (малоновый диальдегид, синглетные формы кислорода и др.); апоптозом. Эти риски и механизмы их развития известны как «гипотеза многократных ударов» (multi-hit hypothesis) и легли в основу концепции патогенеза, сформированной И. В. Маевым и соавт. [32] в 2017 г. (рис.).

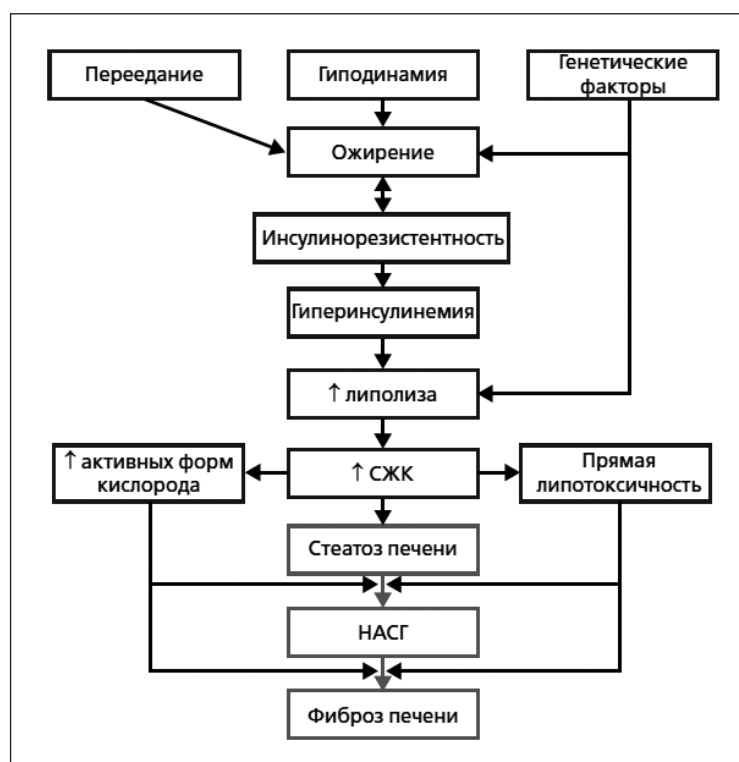


Рисунок. Концепция патогенеза неалкогольной жировой болезни печени

Общностью триггерных и индукторных взаимодействий мультифакториального и взаимообусловленного генеза развития метаболически ассоциированной НАЖБП и недостаточности или дефицита витамина D создаются предпосылки для ведения и лечения больных. И хотя проблема до конца не изучена, коррелятивная взаимосвязь между НАЖБП и синдромом дефицита витамина D подтверждена многократно [17, 24, 31, 33]. Установлено, что содержание кальцидиола коррелирует с тяжестью НАЖБП в обратной взаимосвязи вне зависимости от возраста пациента: чем выше степень дефицита кальцидиола, тем выше активность стеатоза и стеатогепатита.

Применяемые добавки витамина D, особенно в сочетании с препаратами кальция, оказывают протективное действие в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7, 11, 13, 14], позитивно влияют на АД, ремоделирование миокарда и его функцию, предотвращая нарушения ритма сердца [17, 23–25], обеспечивают ренопротективный эффект [9, 15]. Кроме антигипертензивного эффекта, плейотропное действие добавок витамина D на МС опосредованно улучшает показатели его основных составляющих: компенсацию гликемии, липидемические показатели, избыточную массу тела и ожирение [24, 25, 34, 35]. Однако источников, отражающих влияние витамина D на состояние печени у больных метаболически ассоциированной коморбидностью, практически нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин D, являясь жирорастворимым органическим соединением, поступает в организм человека извне, подвергается в печени и почках гидроксилированию в формах кальцидиола и кальцитриола, рецепторы к которым имеются практически во всех органах и тканях человека, что обеспечивает его многогранные эффекты. Описаны скелетные и внескелетные свойства витамина D, последние из которых,

обладая кальций-независимыми функциями, оказывают локальные и системные специфические эффекты, в том числе антипролиферативный, противовоспалительный (через воздействие на апоптоз и neo-ангиогенез), иммуномодулирующий, антидепрессивный и, что важно, гипотензивный, антиатерогенный, антидиабетический, липолитический, анаболический и др. Все это подтверждает важность поддержания нормального уровня витамина D в крови и тканях человека, так как его снижение по содержанию кальцидиола ниже 20 нг/мл ассоциируется с тяжелыми заболеваниями (не только с рахитом и остеопениями, но и с ожирением и метаболически ассоциированной патологией), а его избыток при значениях более 150 нг/мл – с интоксикацией. При снижении запасов данного вещества в организме развивается клинический симптомокомплекс дефицита витамина D (25(OH)D), или «синдром дефицита витамина D». Данный синдром объясним депонированием витамина D (25(OH)D) в жировой ткани, что доказывает его патогенетическую значимость при ожирении и ведущую роль в развитии МС и НАЖБП.

Дефицит витамина D неразрывно связан с МС – мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и НАЖБП, запускаемым ожирением и инсулинорезистентностью. Результаты многих исследований установлено, что дефицит витамина D является фактором риска МС, а пациенты с МС входят в группу риска по дефициту витамина D. Эти взаимосвязи являются факторами риска сердечно-сосудистой метаболической коморбидности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Актуальность изучения проблемы МС, НАЖБП и синдрома дефицита витамина D определяется не только тесными патогенетически обоснованными взаимосвязями, но и отсутствием общепринятых критериев диагностики при высокой распространенности и прогрессивных темпах роста на уровне эпидемии обозначенных заболеваний.

Имеющиеся противоречия результатов исследований и отсутствие метаанализов, изучающих взаимовлияние МС, НАЖБП и синдрома дефицита витамина D на здоровье человека в целом, не вносят ясности в решение данной проблемы. Очевидно, что поддержание оптимального уровня витамина D в сыворотке крови необходимо не только для поддержания гомеостаза

кальция, фосфатов и костной ткани, но и для снижения распространенности сердечно-сосудистой заболеваемости (посредством улучшения контроля над АД), осложнений МС, НАЖБП, атеросклероза и множества других заболеваний, в том числе аутоиммунных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Пигарова Е. А. и др. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика : клинич. рекомендации Рос. ассоциации эндокринологов. М., 2020. 48 с.
2. Успенский Ю. П., Петренко Ю. В., Гулунов З. Х. и др. Метаболический синдром. СПб., 2017. 60 с.
3. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. № 14. С. 757–764. DOI 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764.
4. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, версия 3 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 185. С. 4–52. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
5. Беляева О. Д., Березина А. В., Баженова Е. А., Чубенко Е. А., Баранова Е. И., Беркович О. А. Распространенность и варианты метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением жителей Санкт-Петербурга // Артериальная гипертензия. 2012. № 18. С. 235–243. DOI 10.18705/1607-419X-2012-18-3-235-243.
6. Шляхто Е. В., Конради А. О. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: национальные клинические рекомендации. СПб., 2017. 164 с.
7. Плещева А. В., Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // Ожирение и метаболизм. 2012. Т. 9, № 2. С. 33–42.
8. Дедов И. И., Мазурина Н. В., Огнева Н. А., Трошина Е. А. и др. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении // Ожирение и метаболизм. 2011. Т. 8, № 2. С. 3–10. DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4946>.
9. Marino R., Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D // Nutrients. 2019. Vol. 11, No. 7. P. 1460.
10. Косторнова О. С., Светлицкий К. С., Кравцова Ю. С. Дефицит витамина D: природа, распространенность, факторы, приводящие к дефициту, и последствия // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. 2015. № 3 (5). С. 68–69.
11. Mozos I., Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases // BioMed Research International. 2015. Vol. 2015. URL: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/109275.pdf> (дата обращения: 01.10.2021).
12. Куприенко Н. Б., Смирнова Н. Н. Витамин D, ожирение и риск кардиоренальных нарушений у детей // Артериальная гипертензия. 2015. № 21 (1). С. 48–58.
13. Климова О. Ю., Бердникова Н. Г., Казаков Р. Е. Плейотропные эффекты витамина D: необходимый элемент терапии при коморбидности // Consilium Medicum. 2017. № 19 (9). С. 114–121.

REFERENCES

1. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Pigarova E. A. et al. Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika : klinich. rekomendatsii Ros. assotsiatsii endokrinologov. Moscow, 2020. 48 p. (In Russian).
2. Uspensky Yu. P., Petrenko Yu. V., Gulunov Z. Kh. et al. Metabolicheskii sindrom. St. Petersburg, 2017. 60 p. (In Russian).
3. Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Kaplunova V. Yu. et al. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018. No. 14. P. 757–764. DOI 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764. (In Russian).
4. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: Clinic, Diagnostics, Treatment. Guidelines for Therapists, Third Version // Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021. No. 185. P. 4–52. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. (In Russian).
5. Belyaeva O. D., Berezina A. V., Bazhenova E. A., Chubenko E. A., Baranova E. I., Berkovich O. A. Prevalence and Forms of the Metabolic Syndrome in Patients with Abdominal Obesity – in Population of St Petersburg // Arterial Hypertension. 2012. No. 18. P. 235–243. DOI 10.18705/1607-419X-2012-18-3-235-243. (In Russian).
6. Shlyakhto E. V., Konradi A. O. et al. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniia i assotsiirovannykh s nim zabolevanii: natsionalnye klinicheskie rekomendatsii. St. Petersburg, 2017. 164 p. (In Russian).
7. Pleshcheva A. V., Pigarova E. A., Dzeranova L. K. Vitamin D and Metabolism: Facts, Myths and Misconceptions // Obesity and Metabolism. 2012. Vol. 9, No. 2. P. 33–42. (In Russian).
8. Dedov I. I., Mazurina N. V., Ogneva N. A., Troshina E. A. et al. Narusheniia metabolizma vitamina D pri ozhireнии // Obesity and Metabolism. 2011. Vol. 8, No. 2. P. 3–10. DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4946><https://doi.org/10.14341/2071-8713-4946>. (In Russian).
9. Marino R., Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D // Nutrients. 2019. Vol. 11, No. 7. P. 1460.
10. Kostornova O. S., Svetlitsky K. S., Kravtsova Yu. S. Defitsit vitamina D: priroda, rasprostranennost, factory, privodiashchie k defitsitu, i posledstviia // Aktualnye napravleniia nauchnykh issledovani: ot teorii k praktike. 2015. No. 3 (5). P. 68–69. (In Russian).
11. Mozos I., Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases // BioMed Research International. 2015. Vol. 2015. URL: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/109275.pdf> (accessed: 01.10.2021).
12. Kuprienko N. B., Smirnova N. N. Vitamin D, Obesity and Cardiorenal Risk in Children // Arterial Hypertension. 2015. No. 21 (1). P. 48–58. (In Russian).
13. Klimova O. Yu., Berdnikova N. G., Kazakov R. E. Pleiotropic Effects of Vitamin D: An Essential Element of Comorbidity Therapy // Consilium Medicum. 2017. No. 19 (9). P. 114–121. (In Russian).

14. Дроздов В. Н. Дефицит витамина D как фактор полиморбидности // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 6 (118). С. 82–88.
15. Калинин С. Ю., Гусакова Д. А., Ворслов Л. О. и др. Окислительный стресс и старение. Роль витамина D в генезе ассоциированных с возрастом заболеваний // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 1–2. С. 8–15.
16. Салухов В. В., Ковалевская Е. А., Курбанова В. В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита // Медицинский совет. 2018. № 4. С. 90–99.
17. Егшатын Л. В. Неклассические эффекты витамина D // Ожирение и метаболизм. 2018. № 15 (1). С. 12–18. DOI 10.14341/OMET2018112-18.
18. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Корнеева Е. В. и др. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Surgut, 2010. 186 с.
19. Коваль С. Н., Божко В. В., Снегурская И. А. Современные представления о возможности прогнозирования течения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Артериальная гипертензия. 2012. № 6 (26). С. 34–39.
20. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме : пособие для врачей. М., 2020. 52 с.
21. Павлова З. Ш., Калинин С. Ю., Тишова Ю. А., Жуйков А. В., Гусакова Д. А. Актуальные проблемы XXI века: мужское бесплодие, ожирение, дефицит витамина D – есть ли взаимосвязь? // Вестник Урал. мед. академ. науки. 2013. № 3. С. 26–32.
22. Голованова Е. В. Патология желчевыводящих путей и печени у больных с метаболическим синдромом : пособие для врачей. М., 2020. 64 с.
23. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Князева Т. П., Шматкова А. С. Целесообразность использования витамина-гормона D с профилактической и лечебной целью: обзор литературы // РМЖ. 2018. № 26 (11–12). С. 126–130.
24. Кузнецова А. Ф., Слободенюк Т. Ф. Взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D // Забайкал. мед. вестник. 2020. № 1. С. 89–103.
25. Алексеева Н. С. Влияние дефицита и недостаточности витамина D на развитие метаболического синдрома // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. № 18 (9). С. 43–45.
26. Kaseb F., Haghighiyfard K., Salami M.-S., Ghadiri-Anari A. Relationship Between Vitamin D Deficiency and Markers of Metabolic Syndrome Among Overweight and Obese Adults // Acta Medica Iranica. 2017. Vol. 55, No. 6. P. 399–403.
27. Солянова Н. А., Позднякова Н. М., Хаммад Е. В., Мурсалов С. У. Метаболический синдром и дефицит витамина D: клинико-функциональные корреляции // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. С. 318.
28. Querales M. I., Cruces M. E., Rojas S., Sanchez L. Association Between Vitamin D Deficiency and Metabolic Syndrome // Rev Med Chile. 2010. Vol. 138, No. 10. P. 1312–1318.
29. Платицына Н. Г. Дефицит витамина D в развитии и прогрессировании соматической патологии // Тюмен. мед. журнал. 2015. № 17 (2). С. 39–40.
30. Acosta A., Camilleri M. Gastrointestinal Morbidity in Obesity // Ann N Y Acad Sci. 2014. Vol. 1311, Is. 1. P. 42–56. DOI 10.1111/nyas.12385.
31. Пальгова Л. К. Группы риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени: кому и как проводить скрининг // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 16. С. 26–32.
14. Drozdov V. N. Vitamin D Deficiency as a Factor Polymorbidity // Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. 2015. No. 6 (118). P. 82–88. (In Russian).
15. Kalinchenko S. Yu., Gusakova D. A., Vorslov L. O. et al. Oxidative Stress and Aging. A Role of Vitamin D in Generation of Age-Related Diseases // Effective Pharmacotherapy. 2016. No. 1–2. P. 8–15. (In Russian).
16. Salukhov V. V., Kovalevskaya E. A., Kurbanova V. V. Osteal and Extraosteal Effects of Vitamin D and Its Opportunities of Medication Correction of Its Deficiency // Medical Council. 2018. No. 4. P. 90–99. (In Russian).
17. Egshatyan L. V. Non-Classical Effects of Vitamin D // Obesity and Metabolism. 2018. No. 15 (1). P. 12–18. DOI 10.14341/OMET2018112-18. (In Russian).
18. Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Korneeva E. V. et al. Osobennosti metabolicheskogo sindroma u zhenshchin v razlichnye periody zhizni: patogenez, klinika, diagnostika, lechenie. Surgut, 2010. 186 p. (In Russian).
19. Koval S. N., Bozhko V. V., Snegurskaya I. A. Modern Views on the Possibility of Predicting the Clinical Course of Arterial Hypertension in Metabolic Syndrome // Arterial Hypertension. 2012. No. 6 (26). P. 34–39. (In Russian).
20. Maev I. V., Kucheryavyy Yu. A., Andreev D. N. Pechen i biliarnyi trakt pri metabolicheskom syndrome : posobie dlia vrachei. Moscow, 2020. 52 p. (In Russian).
21. Pavlova Z. Sh., Kalinchenko S. Yu., Tishova Yu. A., Zhuikov A. V., Gusakova D. A. Vitamin D Deficiency and Male Infertility Actual Problems of the 21st Century: Male Infertility, Obesity and Vitamin D – Is There a Relationship? // Journal of Ural Medical Academic Science. 2013. No. 3. P. 26–32. (In Russian).
22. Golovanova E. V. Patologiya zhelcheyvodiashchikh putei i pecheni u bolnykh s metabolicheskim sindromom: posobie dlia vrachei. Moscow, 2020. 64 p. (In Russian).
23. Pestrikova T. Yu., Yurasova E. A., Knyazeva T. P., Shmatkova A. S. Feasibility of Using Vitamin D Hormone with Preventive and Curative Purposes (Literature Review) // RMJ. 2018. No. 26 (11–12). P. 126–130. (In Russian).
24. Kuznetsova A. F., Slobodenyuk T. F. The Correlation Between Obesity and Deficiency of Vitamin D // The Transbaikalian Bulletin. 2020. No. 1. P. 89–103. (In Russian).
25. Alekseeva N. S. Influence of Deficiency and Insufficient Vitamin D on Development Metabolic Syndrome // Modern Problems of Science and Education. 2016. No. 18 (9). P. 43–45. (In Russian).
26. Kaseb F., Haghighiyfard K., Salami M.-S., Ghadiri-Anari A. Relationship Between Vitamin D Deficiency and Markers of Metabolic Syndrome Among Overweight and Obese Adults // Acta Medica Iranica. 2017. Vol. 55, No. 6. P. 399–403.
27. Solyanova N. A., Pozdnyakova N. M., Khammad E. V., Mursalov S. U. Metabolic Syndrome and Vitamin D Deficiency: Clinical and Functional Correlation // Modern Problems of Science and Education. 2015. No. 6. P. 318. (In Russian).
28. Querales M. I., Cruces M. E., Rojas S., Sanchez L. Association Between Vitamin D Deficiency and Metabolic Syndrome // Rev Med Chile. 2010. Vol. 138, No. 10. P. 1312–1318. (In Spanish).
29. Platitsyna N. G. Defitsit vitamina D v razvitii i progressirovanii somaticheskoi patologii // Tyumen Medical Journal. 2015. No. 17 (2). P. 39–40. (In Russian).
30. Acosta A., Camilleri M. Gastrointestinal Morbidity in Obesity // Ann N Y Acad Sci. 2014. Vol. 1311, Is. 1. P. 42–56. DOI 10.1111/nyas.12385.
31. Palgova L. K. Risk Groups for the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: To Whom and How to

32. Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т., Кузнецова Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени : пособие для врачей. М., 2017. 64 с.
33. Шелиховская П. А., Сабирова А. И., Мамытова А. Б. и др. Нефротические и цереброваскулярные риски при неалкогольной жировой болезни печени // The Scientific Heritage. 2020. № 46 (3). С. 71–76.
34. Gröber U., Holick M. F. Diabetes Prevention: Vitamin D Supplementation May Not Provide Any Protection If There Is No Evidence of Deficiency! // Nutrients. 2019. Vol. 11, No. 11. P. 2651. DOI 10.3390/nu11112651.
35. Dastorani M., Aghadavod E., Mirhosseini N. et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles and Gene Expression of Insulin and Lipid Metabolism in Infertile Polycystic Ovary Syndrome Candidates for In Vitro Fertilization // Reprod Biol Endocrinol. 2018. Vol. 16. P. 94. DOI 10.1186/s12958-018-0413-3.
- Conduct Screening // Effective Pharmacotherapy. 2017. No. 16. P. 26–32. (In Russian).
32. Maev I. V., Andreev D. N., Dicheva D. T., Kuznetsova E. I. Nealkogolnaia zhirovaia bolezni pecheni : posobie dlia vrachei. Moscow, 2017. 64 p. (In Russian).
33. Shelikhovskaya P. A., Sabirova A. I., Mamytova A. B. et al. Nephrotic and Cerebrovascular Risks in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // The Scientific Heritage. 2020. No. 46 (3). P. 71–76. (In Russian).
34. Gröber U., Holick M. F. Diabetes Prevention: Vitamin D Supplementation May Not Provide Any Protection If There Is No Evidence of Deficiency! // Nutrients. 2019. Vol. 11, No. 11. P. 2651. DOI 10.3390/nu11112651.
35. Dastorani M., Aghadavod E., Mirhosseini N. et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles and Gene Expression of Insulin and Lipid Metabolism in Infertile Polycystic Ovary Syndrome Candidates for In Vitro Fertilization // Reprod Biol Endocrinol. 2018. Vol. 16. P. 94. DOI 10.1186/s12958-018-0413-3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Саитов Азиз Русланович – аспирант кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-ординатор, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: noghay_05@bk.ru

Биек Альфред Юлаевич – аспирант кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-ординатор, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: mrmrsbiek@mail.ru

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

E-mail: dobryninaiy@surgutokb.ru

Коваленко Татьяна Николаевна – Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: dobryninaiy@surgutokb.ru

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

E-mail: AOL56@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Aziz R. Saitov – Postgraduate, Department of Internal Diseases, Medical Institute, Surgut State University; Medical Resident, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: noghay_05@bk.ru

Alfred Yu. Biek – Postgraduate, Department of Internal Diseases, Medical Institute, Surgut State University; Medical Resident, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: mrmrsbiek@mail.ru

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

E-mail: dobryninaiy@surgutokb.ru

Tatyana N. Kovalenko – Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: dobryninaiy@surgutokb.ru

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

E-mail: AOL56@yandex.ru

АНАЛИЗ СРЕДНЕГО ОБЪЕМА ТРОМБОЦИТОВ ПРИ НЕОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л. А. Наумова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – анализ объема тромбоцитов и скрининговой коагулограммы при неопухолевой патологии и раке шейки матки, ассоциированных и не ассоциированных с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани. **Материал и методы.** Проведен сравнительный статистический анализ (с использованием критерия Манна – Уитни и χ^2 -критерия при $p < 0,05$) объема тромбоцитов, их количества и скрининговой коагулограммы у 204 женщин с неопухолевой патологией шейки матки и раком шейки матки при наличии (соответственно, группы 1 и 3) и отсутствии (группы 2 и 4) дисплазии соединительной ткани. **Результаты.** Нарушения в системе крови преобладали в обеих группах с наличием дисплазии соединительной ткани: в первой группе статистически значимо чаще, чем в третьей, и в 2 раза чаще, чем во второй, имели место тромбоцитоз и увеличение протромбинового индекса, характеризующие склонность к гиперкоагуляции. В обеих группах с раком шейки матки, независимо от наличия дисплазии соединительной ткани, преобладали анемия и гиперфибриногенемия. Статистически значимое увеличение объема тромбоцитов в группах с дисплазией соединительной ткани отмечено не только в сопоставлении с соответствующими группами без дисплазии, но и в группах с раком шейки матки. Выявленные тенденции к гиперкоагуляции и увеличению объема тромбоцитов (как при наличии дисплазии соединительной ткани, так и при раке шейки матки) могут иметь значение для оценки связи с особенностями течения патологического процесса и его лечения, что требует продолжения исследований.

Ключевые слова: объем тромбоцитов, неопухолевая патология и рак шейки матки, системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоциты (Тр) – небольшие (размер около 2–4 мкм), но чрезвычайно реактивные структурные элементы системы крови с многочисленными и разнообразными функциями: участие в гемостазе, процессах воспаления, фиброобразования и канцерогенеза [1–4]. Образуя псевдоподии, Тр первыми появляются в очагах повреждения ткани и развития воспаления и, благодаря дегрануляции, высвобождают широкий спектр биологически активных веществ (аденозиндифосфат (ADP); тромбосан А2 (ТХА2); фактор, активирующий Тр (PAF), или ацетил-глицерил-эфир-фосфорил-холин), в том числе цитокинов (ЦК): ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α [3]. Циркуляция Тр в кровотоке составляет от 7 до 10 дней [1].

Тр образуются в процессе тромбоцитопоэза и представляют собой безъядерные дискоидальные фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов – крупных клеток костного мозга миелоидного происхождения. Важную роль в пролиферации и дифференцировке мегакариоцитов играет тромбопоэтин, обуславливающий повторяющиеся процессы эндомитоза, формирование полиплоидного ядра мегакариоцита, усиление клеточного метаболизма, образование системы клеточных мембран, органелл и специфических гранул, необходимых для функционирования Тр. Количество и размер образующихся тромбоцитов зависят от степени плоидности мегакариоцитов. Промежуточной формой между мегакариоцитом и Тр является

протромбоцит, представляющий собой длинные цитоплазматические отростки мегакариоцитов, содержащие органеллы, характерные для тромбоцитов, но без четко выраженных пограничных зон [3].

Мегакариоциты активируются и усиленно высвобождают Тр под действием не только тромбопоэтина, но и различных ЦК: G-CSF (гранулоцитарный колониобразующий фактор); M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор); ИЛ-6, который, в частности, действует как через усиление синтеза тромбопоэтина печенью, так и непосредственно на рецепторы мегакариоцитов, что позволяет рассматривать увеличение количества и объема Тр (MPV) в качестве маркеров активности воспалительного процесса при многих заболеваниях [1–2].

Тр играют решающую роль в развитии гиперкоагуляционного состояния при различных видах патологии, в том числе при опухолевом росте. Активированные Тр, формируя тромбоцитарно-опухолевые агрегаты, создают прокоагулянтную среду, позволяющую опухолевым клеткам избежать воздействия иммунной системы. Сложные взаимодействия между Тр, эндотелиальными клетками и лимфоцитами дополнительно стимулируют выработку провоспалительных ЦК и приводят к тромбозу мелких сосудов [2, 5]. Исследования последних лет отражают многогранную роль Тр в канцерогенезе: они определяют рост опу-

холи, неоангиогенез, процессы опухолевой инвазии и метастазирования [1–2]. Вместе с тем выделяемые Тр биологически активные вещества могут индуцировать цитотоксическое действие на опухолевые клетки и усиливать их апоптоз [1, 5]. MPV может представлять важную информацию о динамике и прогнозе при многих заболеваниях (болезнях сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, аутоиммунной патологии, сахарном диабете, раках различной органной локализации) [2–3]. Так, увеличение MPV при сердечно-сосудистых заболеваниях ассоциируется с увеличением риска острых сердечных инцидентов (в частности, инсультов), увеличением смертности после острой ишемии и чрескожных кардиохирургических вмешательств. Снижение MPV также может быть связано с микротромбообразованием (расхождение гранул Тр) и активностью аутоиммунного процесса [3].

Таким образом, отклонения в количестве, морфологии и функциональной активности Тр зависят от факторов, влияющих на плоидность мегакариоцитов, зрелость клеток-предшественников (протромбоцитов), а также активации и «износа» Тр в процессе свертывания и воспаления [3].

Необходимо отметить, что анализ количества Тр и MPV не был основной целью нашего исследования, посвященного изначально изучению особенностей состояния экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и нарушений эпителио-стромальных отношений при раке шейки матки (РШМ), ассоциированном с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), но выявленное прежде всего в группах с ДСТ увеличение MPV инициировало интерес к этому феномену.

Цель – анализ объема тромбоцитов и скрининговой коагулограммы при неопухолевой патологии и раке шейки матки, ассоциированных и не ассоциированных с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Таким образом, теоретически в исследовании появляются как минимум два аспекта, в которых могут рассматриваться нарушения структурно-функционального состояния Тр. Первый из них определяется наличием ДСТ, характеризующейся генетически детерминированными врожденными или приобретенными дефектами компонентов ЭЦМ – структурных белков соединительной ткани, в том числе протеогликанов и гликопротеинов, ферментов их синтеза и распада, факторов роста и их рецепторов [6]. Важно помнить, что система крови является производным мезенхимы и, наряду с жировой тканью, одной из разновидностей соединительной ткани; отсюда неслучайно нередкое сочетание ДСТ с многочисленными гематологическими синдромами, в основе которых лежат мезенхимальные цитопатии [6–9]. Второй аспект объяснений нарушения структурно-функционального состояния Тр определяется наличием опухолевого процесса (а именно РШМ) и теоретически формированием взаимного влияния клеток опухоли и клеток ее микроокружения, включающего и Тр.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование результатов обследования 204 женщин в возрасте от 22 до 64 лет ($40,1 \pm 1,4$ года), наблюдавшихся в кабинете патологии шейки матки женской консультации БУ

ANALYSIS OF MEAN PLATELET VOLUME IN NONNEOPLASTIC PATHOLOGY AND CERVICAL CANCER ASSOCIATED WITH SYSTEMIC DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE

L. A. Naumova

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to analyze the platelet volume and screening coagulogram in nonneoplastic pathology and cervical cancer, associated and non-associated with systemic non-differential dysplasia of connective tissue. **Material and methods.** The comparative statistical analysis (with Mann-Whitney test and Chi-squared test with $p < 0.05$) of platelet volume, their quantity and screening coagulogram in 204 women with nonneoplastic pathology of cervix and cervical cancer with (1st and 3rd groups, accordingly) and without (2nd and 4th groups) dysplasia of connective tissue has been carried out. **Results.** Disturbances in the blood system prevailed in both groups with dysplasia of connective tissue: thrombocytosis and increase in prothrombin ratio that characterize tendency for hypercoagulability were statistically significantly higher in the 1st group than in the 3rd group and twice as frequent in the 1st group than in the 2nd group. Anemia and hyperfibrinogenemia prevailed in both groups with cervical cancer, with or without dysplasia of connective tissue. Statistically significant increase in platelet volume in groups with dysplasia of connective tissue is recorded not only in comparison with corresponding groups without dysplasia but also in groups with cervical cancer. Detected tendencies for hypercoagulability and increase in platelet volume (both in dysplasia of connective tissue and in cervical cancer) can possess significance for assessment of connection with features of pathological process flow and its treatment, which requires the further research.

Keywords: platelet volume, nonneoplastic pathology and cervical cancer, systemic non-differentiated dysplasia of connective tissue.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

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

ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 1» или находившихся на лечении в БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» в период с 2016 по 2020 г. с неопухолевой патологией или РШМ. Из них 64 пациентки с неопухолевой патологией (цервикальная эктопия, лейкоплакия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия) шейки матки (НПШМ) и фенотипическими, в том числе висцеральными, признаками ДСТ, документированными данными инструментальных методов исследования (УЗИ внутренних органов, Эхо-кардиография и др.), составили группу 1; 60 женщин с РШМ и признаками ДСТ – группу 3; 42 женщины с НПШМ и 38 пациенток с РШМ без признаков ДСТ в обоих случаях – группы 2 и 4 соответственно (ставшие своеобразными группами сравнения для групп 1 и 3). Во всех случаях проводилось гинекологическое и общеклиническое обследование больных, по показаниям включавшее исследование скрининговой коагулограммы и MPV (гематологический анализатор МЕК 6400, Япония).

Критерием включения больных в исследование было наличие у них неопухолевой (группы 1 и 2) или опухолевой (верифицированный диагноз РШМ) патологии шейки матки (группы 3 и 4). Для групп 1 и 3 также наличие признаков системной недифференцированной ДСТ, подтвержденной данными осмотра и инструментальных методов исследования. Получено добровольное информированное согласие всех больных на использование в работе результатов их обследования в клинике, а также разрешение этического комитета БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет» (протокол № 15 от 15.05.2019).

Все четыре группы были сопоставимы по возрасту больных (средний возраст по группам соответственно равен $40,4 \pm 1,4$; $37,4 \pm 1,4$; $40,4 \pm 1,4$ и $42,3 \pm 1,2$ года), группа 1 (НПШМ, ДСТ+) и группа 2 (НПШМ, ДСТ-) – по частоте выявления цервикальной эктопии (по группам – 81,2 и 80,4 %) и половых инфекций (53,6 и 66,7 %), в том числе инфицированности онкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ) – 65,2 и 71,70 % случаев. Частота инфицирования ВПЧ в группах с РШМ (группы 3 и 4) была выше (91,3 и 89,5 % соответственно), но только в группе 3 статистически значимо по сравнению с группой 1 ($p_{1-3} = 0,0121$).

У пациенток группы 1 и 3 в большинстве случаев (79,2 и 59,1 %) имела место диагностически значимая ДСТ со стигматизацией трех и более органов разных систем [10] или генерализованная форма ДСТ [6] с преобладанием стигматизации: органов сердечно-сосудистой системы (84,1 и 31,8 %), костно-мышечной (79,7 и 57,6 %), пищеварительной (31,9 и 25,8 %) и мочеполовой системы (73,9 и 19,7 %) соответственно; среди стигм последней преобладали нефроптоз, гипоплазия и/или опущение половых органов. Различия в частоте и характере стигматизации различных систем в этих группах могут объясняться как различным объемом проводимых по назначению лечащего врача исследований, позволяющих выявлять висцеральные стигмы ДСТ, так и разнообразием соединительнотканых нарушений при системной недифференцированной ДСТ – заболеваний полигенно-многофакторной природы, обусловленных суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов [10].

Сравнительный статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 10.0

и Microsoft Excel 2010. После определения типа распределения полученных данных методом Шапиро – Уилка для сравнения полученных результатов (значений MPV) использовали непараметрический критерий Манна – Уитни с определением медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. Для сравнительного анализа качественных показателей (частота выявления различных проявлений процесса или симптомов), представленных в виде доли (%) от числа наблюдений, в каждой группе использовали χ^2 -критерий, в том числе с поправкой Йетса, и точный критерий Фишера (F). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного анализа показали, что нарушения в системе крови по оцениваемым показателям чаще имели место в группах с ДСТ (как при отсутствии, так и при наличии опухолевого процесса), или в группе 1 (НПШМ, ДСТ+) и группе 3 (РШМ, ДСТ+) (табл.). В частности, это относится к частоте встречаемости увеличения MPV (выше референсных значений лаборатории исследования).

При этом у пациенток в группе 1 статистически значимо чаще, чем в группе 3, и в два раза чаще, чем в группе 2, отмечен тромбоцитоз и увеличение протромбинового индекса (ПТИ), характеризующие наклонность к гиперкоагуляции. Вместе с тем в группе 1 (также чаще, чем в остальных группах) имели место случаи с тромбоцитопенией, что отражает характерное для пациентов с ДСТ разнообразие нарушений в системе гемостаза [6].

В группах 3 и 4 с РШМ особенности, связанные с наличием ДСТ (кроме увеличения MPV), нивелировались: в обеих группах с РШМ преобладали анемия и гиперфибриногенемия, отражающая как активность воспаления, так и нарастающую тенденцию к гиперкоагуляции (табл.).

Ряд исследований свидетельствует, что развитие опухолевого процесса влияет на активацию Тр, их количество и морфологические параметры. Частота реактивного тромбоцитоза, в зависимости от типа опухоли при раках различной органной локализации, может достигать 10–57 % [4], что ассоциируется с плохим прогнозом и связано с многочисленными проопухолевыми эффектами Тр: защита от цитолитического действия NK-клеток, усиление неоангиогенеза, влияние факторов Тр (прежде всего TGF β – трансформирующего фактора роста β) на развитие эпителио-мезенхимального перехода, определяющего инвазивные свойства опухоли и метастазирование [1, 4, 5]. Вместе с тем общее количество Тр определяется балансом между скоростью их производства и потребления и даже при высоко агрессивных фенотипах рака может оставаться в пределах нормы при наличии эффективных компенсаторных механизмов [2]. В целом роль Тр в процессе опухолевого роста оказывается неоднозначной, сложной и до конца не выясненной [4].

Особое внимание в группах с ДСТ (группы 1 и 3) обращает на себя увеличение MPV, при этом статистически значимое увеличение MPV отмечается не только в сопоставлении с соответствующими группами сравнения (группы 2 и 4 без ДСТ), но и в группах с РШМ в сравнении с соответствующими группами без рака, то есть группами с НПШМ (рис.).

Частота изменений отдельных показателей системы крови (%)

Показатель	Группа 1 (НПШМ, ДСТ+)	Группа 2 (НПШМ, ДСТ-)	Группа 3 (РШМ, ДСТ+)	Группа 4 (РШМ, ДСТ-)	P_{1-2} (χ^2/F)	P_{1-3}	P_{2-4}	P_{3-4}
↑ MPV (fL)	12 (92,3) 2* (n1 = 13)	0 (n2 = 13)	17 (81,0) 4* (n3 = 21)	2 (12,5) (n4 = 16)	0,0000 (0,0000)	0,3527 (0,6816)	0,2956 (0,4876)	0,0001 (0,0000)
↑ PLT (г/л)	9 (14,1) 3* (n1 = 64)	3 (7,1) (n2 = 42)	2 (3,3) (n3 = 60)	1 (2,6) (n4 = 38)	0,4316 (0,62)	0,0346 (0,0553)	0,1373 (0,6172)	0,6672 (0,9999)
↓ PLT (г/л)	4 (6,3) (n1 = 64)	1 (2,4) (n2 = 42)	0 (n3 = 60)	1 (2,6) (n4 = 38)	0,6460 (0,6460)	0,0677 (0,1197)	0,0677 (0,1197)	0,3878 (0,3877)
↑ ПТИ (70–130 %)	10 (16,4) 2*3* (n1 = 61)	1 (2,5) (n2 = 40)	2 (3,9) (n3 = 51)	0 (n4 = 31)	0,0253 (0,0462)	0,0313 (0,0620)	0,5634 (0,9999)	0,2475 (0,5239)
↓ ПТИ (70–130 %)	0 (n1 = 61)	0 (n2 = 40)	2 (3,9) (n3 = 51)	1 (3,2) (n4 = 31)	0	0,2051 (0,2051)	0,4366 (0,4366)	0,6815 (0,9999)
↑ фибриноген (г/л)	12 (19,6) 3* (n1 = 61)	5 (12,5) 4* (n2 = 40)	20 (39,2) (n3 = 51)	17 (54,8) (n4 = 31)	0,2542 (0,4222)	0,0385 (0,0000)	0,0004 (12,73)	0,2503 (1,32)
↓ гемоглобин (г/л)	2 (3,2) 3* (n1 = 64)	1 (2,4) 4* (n2 = 42)	21 (35,5) (n3 = 60)	15 (39,5) (n4 = 38)	0,6549 (0,9999)	0,0000 (0,0000)	0,0000 (0,0000)	0,8161 (0,05)

Примечание: MPV – объем тромбоцитов; PLT – количество тромбоцитов; ПТИ – протромбиновый индекс; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) в сравнении; 1* – с группой 1; 2* – с группой 2; 3* – с группой 3; 4* – с группой 4.

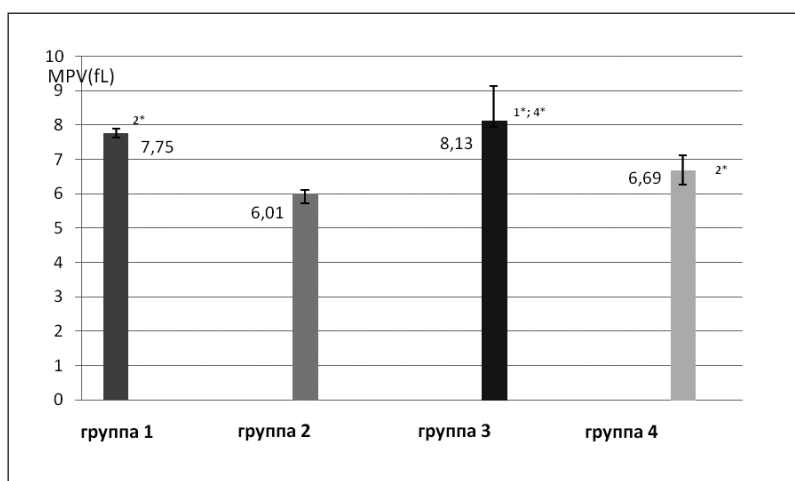


Рисунок. Объем тромбоцитов крови в исследуемых группах

Примечание: референсные значения MPV лаборатории, выполнявшей общий анализ крови – 6,0–7,2 fL; данные представлены как Me, первый (Q1) и третий (Q3) квартиль; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$); 1* – с группой 1 (НПШМ, ДСТ+); 2* – с группой 2 (НПШМ, ДСТ-); 4* – с группой 4 (РШМ, ДСТ-).

В физиологических условиях MPV обратно пропорционален количеству тромбоцитов, увеличение выработки тромбоцитов сопровождается уменьшением их среднего объема. В патологии это соотношение нарушается. MPV коррелирует с активностью тромбоцитов и рассматривается как маркер активности тромбоцитов и повышенного риска тромбообразования, увеличение MPV коррелирует с повышенной агрегацией тромбоцитов, усиленным синтезом и высвобо-

ждением ТХА2 и β -тромбоглобулина [3, 5]. Снижение MPV рассматривается как результат повышенного потребления больших Тр в очаге воспаления, в частности MPV коррелирует с маркерами воспаления – СРБ и скоростью оседания эритроцитов [3, 5]. Высокие значения MPV коррелируют с тромбозом у онкологических больных, что, вероятно, связано с увеличением количества рецепторов фибриногена на крупных тромбоцитах. В то же время воспаление, ассоцииру-

яющееся с опухолевым процессом, может приводить к чрезмерному потреблению Тр и, как следствие, к снижению MPV. Снижение MPV также может быть результатом участия Тр в ангиогенезе, миграции и инвазии раковых клеток [3].

Связь ДСТ с сосудистыми аномалиями и нарушениями в системе гемостаза, прежде всего тромбоцитопатиями, хорошо известна и базируется на генетических мутациях и нуклеотидных полиморфизмах, причастных к аномалиям компонентов ЭЦМ (коллагена, протеогликанов, гликопротеинов, а также разнообразных матриксных металлопротеиназ и др.). Так, коллаген, как главный структурный компонент сосудистой стенки, непосредственно участвует в активации Тр и индуцирует процесс первичного гемостаза, при этом различные типы коллагена (как и его аномальные варианты при ДСТ) обладают разной активностью в отношении Тр, определяя нарушения процесса гемостаза [6].

Нарушения гемостаза могут быть также связаны с гликозаминогликанами субэндотелиального ЭЦМ, в частности гепарансульфатом и дерматансульфатом, которые, связываясь с кофактором гепарина – антитромбином, – препятствуют образованию тромбина и нарушают процесс гемокоагуляции [6]. Наиболее часто встречающимся сочетанием ДСТ и нарушений в системе свертывания оказываются полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T) и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (6755G > 4G) [8–9].

Таким образом, при изменении состояния различных структурных компонентов соединительной ткани при ДСТ формируются различные механизмы нарушения нормальных процессов гемостаза [6].

Высокая частота сочетаемости ДСТ и гемостазиологических нарушений (частота такого сочетания, по литературным данным, достигает 20–79 %) легла в основу сформулированной в восьмидесятые годы прошлого столетия З. С. Баркаганом концепции гематоме-

зехимальных дисплазий. Ранее A. Duray et al. (1984) предложили рассматривать болезнь Виллебранда как составную часть «мезенхимального синдрома» [6].

Не исключено, что в контексте мезенхимальных цитопатий возможно оценивать и установленные нами ранее статистически значимые различия в плотности фибробластов и относительной поверхностной площади сосудов в подэпителиальной строме биоптатов шейки матки у пациенток группы 1 и 2 с преобладанием этих показателей в биоптатах группы 1 (НПШМ, ДСТ+) [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушения в системе гемостаза по оцениваемым показателям преобладали в группах с дисплазией соединительной ткани (как при неопухолевой патологии шейки матки, так и при раке шейки матки) и в целом отражали наклонность к гиперкоагуляции. Вместе с тем при РШМ, не ассоциированном с ДСТ, также отмечена высокая, статистически значимая частота наклонности к гиперкоагуляции в виде гиперфибриногенемии в сравнении с НПШМ. Более чем у трети больных в группах с РШМ выявлены также признаки анемии. Статистически значимое увеличение MPV в группах с ДСТ отмечено не только в сопоставлении с соответствующими группами сравнения без ДСТ, но и в группах с РШМ в сравнении с соответствующими группами без рака, что не исключает изменений структурно-функционального состояния, или активации Тр при обоих процессах – ДСТ и РШМ. Выявленные тенденции к гиперкоагуляции у пациенток с НПШМ и ДСТ и увеличению MPV (при наличии как ДСТ, так и РШМ независимо от наличия ДСТ) могут иметь значение для оценки связи с особенностями течения патологического процесса и его лечения, что требует продолжения исследований.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yan M., Jurasz P. The Role of Platelets in the Tumor Microenvironment: From Solid Tumors to Leukemia // *Biochim Biophys Acta*. 2016. Vol. 1863, Is. 3. P. 392–400. DOI 10.1016/j.bbamcr.2015.07.008.
2. Korniluk A., Koper-Lenkiewicz O. M., Kamińska J., Kemon H., Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions // *Mediators Inflamm*. 2019. Vol. 2019. P. 9213074. DOI 10.1155/2019/921307.
3. Shen W.-J., Fu S., Li N., Li L.-L., Cao Z.-G., Li C., Liu T., Wang R.-T. Decreased Mean Platelet Volume Is Associated with Cervical Cancer Development // *APJCP*. 2017. Vol. 18, No. 7. P. 1769–1772. DOI 10.22034/APJCP.2017.18.7.1769.
4. Dymicka-Piekarska V., Koper-Lenkiewicz O. M., Zińczuk J., Kratz E., Kamińska J. Inflammatory Cell-Associated Tumors. Not Only Macrophages (TAMs), Fibroblasts (TAFs) and Neutrophils (TANs) Can Infiltrate the Tumor Microenvironment. The Unique Role of Tumor Associated Platelets (TAPs) // *Cancer Immunol Immunother*. 2021. Vol. 70, Is. 6. P. 1497–1510. DOI 10.1007/s00262-020-02758-7.
5. Wang J.-M., Wang Y., Huang Y.-Q., Wang H., Zhu J., Shi J.-P., Li Y.-F., Wang J.-J., Wang W.-J. Prognostic Values of Platelet-Associated Indicators in Resectable Cervical

REFERENCES

1. Yan M., Jurasz P. The Role of Platelets in the Tumor Microenvironment: From Solid Tumors to Leukemia // *Biochim Biophys Acta*. 2016. Vol. 1863, Is. 3. P. 392–400. DOI 10.1016/j.bbamcr.2015.07.008.
2. Korniluk A., Koper-Lenkiewicz O. M., Kamińska J., Kemon H., Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions // *Mediators Inflamm*. 2019. Vol. 2019. P. 9213074. DOI 10.1155/2019/921307.
3. Shen W.-J., Fu S., Li N., Li L.-L., Cao Z.-G., Li C., Liu T., Wang R.-T. Decreased Mean Platelet Volume Is Associated with Cervical Cancer Development // *APJCP*. 2017. Vol. 18, No. 7. P. 1769–1772. DOI 10.22034/APJCP.2017.18.7.1769.
4. Dymicka-Piekarska V., Koper-Lenkiewicz O. M., Zińczuk J., Kratz E., Kamińska J. Inflammatory Cell-Associated Tumors. Not Only Macrophages (TAMs), Fibroblasts (TAFs) and Neutrophils (TANs) Can Infiltrate the Tumor Microenvironment. The Unique Role of Tumor Associated Platelets (TAPs) // *Cancer Immunol Immunother*. 2021. Vol. 70, Is. 6. P. 1497–1510. DOI 10.1007/s00262-020-02758-7.
5. Wang J.-M., Wang Y., Huang Y.-Q., Wang H., Zhu J., Shi J.-P., Li Y.-F., Wang J.-J., Wang W.-J. Prognostic Values of Platelet-Associated Indicators in Resectable Cervical

- Cancer // Dose Response. 2019. Vol. 17, Is. 3. DOI 10.1177/1559325819874199.
6. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей. СПб. : Элби, 2009. 703 с.
 7. Смольнова Т. Ю., Савельев С. В., Яковлева Н. И., Гришин В. Л., Барабанов В. М. Феномен генерализованной цитопатии у пациенток с опущением и выпадением внутренних половых органов как фенотипическое проявление синдрома дисплазии соединительной ткани на тканевом уровне // Мед. вестник Северного Кавказа. 2008. Т. 8, № 2. С. 264–267.
 8. Кудинова Е. Г., Мамонт А. П. Наследственные нарушения соединительной ткани и семейный рак: есть ли взаимосвязь? // Архив внутренней медицины. 2015. № 4. С. 25–30. DOI 10.20514/2226-6704-2015-0-4-25-30.
 9. Кудинова Е. Г. Канцерогенез и нарушение коллагенообразования // Мед. вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11, № 2. С. 330–334. DOI 10.14300/mnnc.2016.11069.
 10. Аббакумова Л. Н., Арсентьев В. Г., Гнусаев С. Ф., Иванова И. И., Кадурина Т. И., Трисветова Е. Л., Чемоданов В., Чухловина М. Л. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения : Рос. рекомендации // Педиатр. 2016. Т. 7, № 2. С. 5–39. DOI 10.17816/PED725-39.
 11. Наумова Л. А., Стародумова В. В. Сравнительное исследование плотности фибробластов при неопухолевой патологии шейки матки на фоне дисплазии соединительной ткани // Урал. мед. журнал. 2020. № 2. С. 131–135. DOI 10.25694/URMJ.2020.02.31.
 - Cancer // Dose Response. 2019. Vol. 17, Is. 3. DOI 10.1177/1559325819874199.
 6. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Displaziia soedinitelnoi tkani : rukovodstvo dlia vrachei. St. Petersburg : Elbi, 2009. 703 p. (In Russian).
 7. Smolnova T. Yu., Savelev S. V., Yakovleva N. I., Grishin V. L., Barabanov V. M. Fenomen generalizovannoi tsitopatii u patsientok s opushcheniem i vypadeniem vnutrennikh polovykh organov kak fenotipicheskoe proiavlenie sindroma displazii soedinitelnoi tkani na tkanevom urovne // Med. vestnik Severnogo Kavkaza. 2008. Vol. 8, No. 2. P. 264–267. (In Russian).
 8. Kudinova E. G., Mamont A. P. Nasledstvennye narusheniia soedinitelnoi tkani i semeinyi rak: est li vzaimosviaz? // The Russian Archives of Internal Medicine. 2015. No. 4. P. 25–30. DOI 10.20514/2226-6704-2015-0-4-25-30. (In Russian).
 9. Kudinova E. G. Carcinogenesis and Violation of Collagen // Med. vestnik Severnogo Kavkaza. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 330–334. DOI 10.14300/mnnc.2016.11069. (In Russian).
 10. Abbakumova L. N., Arsentev V. G., Gnusaev S. F., Ivanova I. I., Kadurina T. I., Trisvetova E. L., Chemodanov V., Chukhlovina M. L. Multifactorial and Hereditary Connective Tissue Disorders in Children. Diagnostic Algorithms. Management Tactics. Russian Guidelines // Pediatrician (St. Petersburg). 2016. Vol. 7, No. 2. P. 5–39. DOI 10.17816/PED725-39. (In Russian).
 11. Naumova L. A., Starodumova V. V. Sravnitelnoe issledovanie plotnosti fibroblastov pri neopukholevoi patologii sheiki matki na fone displazii soedinitelnoi tkani // Ural Medical Journal. 2020. No. 2. P. 131–135. DOI 10.25694/URMJ.2020.02.31. (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, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0003-1145-3710.

E-mail: naumovala@yandex.ru

ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ДИСБАЛАНС В ПЕРВУЮ НЕДЕЛЮ ЖИЗНИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Л. А. Алексеенко¹, Т. Н. Углева^{2,3}, В. Г. Тарабрина^{1,3}, Е. Н. Васильковская¹

¹ Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

³ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – выявить закономерности содержания электролитов (натрия, калия, кальция) в сыворотке крови в первую неделю жизни у новорожденных с экстремально низкой массой тела, а также определить влияние электролитных нарушений на их выживаемость. **Материал и методы.** У 141 ребенка, рожденного на сроке гестации до 34 недель, анализировали электролитный баланс в течение первых 7 дней жизни. Исследование проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска за период 2015–2020 гг. Основную группу составили 79 детей с экстремально низкой массой тела – от 480 до 998 г (Me = 795 [662,5; 923,0]), рожденных на сроке 23–29 недель (Me = 26 [25; 27]). В группу сравнения вошли 62 ребенка с очень низкой массой тела – от 1 000 до 1 500 г (Me = 1255 [1152,5; 1397,75]), рожденных на сроке гестации 26–34 недели (Me = 30 [28; 30]). Оценку содержания ионов K⁺, Ca²⁺, Na⁺ в сыворотке капиллярной крови проводили с помощью ионоселективного ионизатора ABL800 FLEX RADIOMETER (Дания). **Результаты.** Для детей с экстремально низкой массой тела характерны нарушения электролитного баланса крови в первые 72 ч жизни в виде тяжелой гипонатриемии (32 %), гипокальциемии (16 %) и гиперкалиемии (7,8 %). На 4–7-е сутки жизни этих детей отличала высокая частота гипернатриемии (30 %) со статистически значимым уменьшением частоты гипонатриемии (23 %, p = 0,01), сохранением гиперкалиемии, отсутствием стабилизации уровня электролитов к 7-м суткам жизни. Расстройства водно-электролитного баланса у этих детей возникают из-за высокой потери воды и сниженной функции почек. Тяжелая гипернатриемия и гиперкалиемия в первые 7 дней жизни связана с повышенной смертностью у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела.

Ключевые слова: экстремально низкая масса тела при рождении, очень низкая масса тела при рождении, электролиты сыворотки крови, калий, натрий, кальций.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.08 Педиатрия.

Автор для переписки: Углева Татьяна Николаевна, e-mail: tatjana.ugleva@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Для недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) – 999 г и менее, характерны значительная заболеваемость и смертность в периоде новорожденности, что приводит к существенным медицинским затратам [1]. По данным ВОЗ, большинство всех неонатальных смертей (75 %) происходит в течение первой недели жизни, около 1 млн новорожденных умирают в течение первых 24 ч. Недоношенность и врожденные аномалии являются основными причинами ранней неонатальной смертности [2]. Среди причин летальности детей с ЭНМТ преобладают инфекции перинатального периода и неонатальный сепсис, респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковые кровоизлияния [3]. Данные шведского исследования с участием 113 300 недоношенных детей (от 22 до 36 недель беременности) показали, что частота неонатальной смертности колебалась от 0,2 % (на 36-й неделе беременности) до 76,5 % (на 22-й неделе беременности) [4]. Выживаемость детей с ЭНМТ напрямую зависит от срока гестации и массы тела при рождении, увеличиваясь при массе от 750 г [5].

Потребление жидкости и электролитов осуществляется при полном парентеральном питании новорожденных [6]. Оптимальный уход за детьми с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении и правильное регулирование жидкости и электролитов имеют решающее значение, поскольку перегрузка жидкостью и электролитные нарушения влияют на заболеваемость и смертность [7].

Многоцентровое исследование американских авторов с участием 26 871 новорожденных с ЭНМТ из 323 отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) показало, что только 15,8 % новорожденных с ЭНМТ сохраняли нормальный уровень натрия в сыворотке крови в течение первой недели жизни [8]. Электролитный дисбаланс у недоношенных детей с ЭНМТ в первую неделю жизни может привести к серьезным осложнениям, вызванным гипернатриемией (уровень натрия в сыворотке крови ≥ 150 ммоль/л), внутрижелудочковым кровоизлиянием, а также нарушениям сердечного ритма при гиперкалиемии [9]. Концентрация [K⁺] в плазме крови должна контролироваться в течение первых 72 ч жизни у всех недоно-

шенных детей, родившихся до 30 недель гестационного возраста, поскольку эти дети склонны к развитию неолигурической гиперкалиемии с потенциальными серьезными осложнениями [10]. По данным других исследователей, 50 % младенцев с ЭНМТ имели гипернатриемию ($\text{Na} > 145$ ммоль/л) в течение первой недели жизни, в то время как 79 % демонстрировали гипонатриемию на фоне инфузии [11].

Неолигурическая гиперкалиемия определялась как пиковая концентрация калия в крови $\geq 6,0$ ммоль/л в течение первых 72 ч жизни при диурезе ≥ 1 мл/кг/ч. Многофакторный анализ показал, что введение материнского MgSO_4 в течение более 24 ч до родов является фактором риска развития неолигурической гиперкалиемии у детей, родившихся до 32 недель гестационного возраста [12]. Неолигурическая гиперкалиемия не является редким осложнением у новорожденных с ЭНМТ в первую неделю жизни и развивается в 26,7 % случаев. Это состояние чаще встречается у новорожденных с ЭНМТ с более низким гестационным возрастом и у тех, у кого не применялись антенатальные стероиды. Электролитный дисбаланс (гипернатриемию, гипокальциемию и гиперфосфатемию) чаще наблюдался в группе детей с ЭНМТ с неолигурической гиперкалиемией в течение 72 ч [13].

Расстройства водно-электролитного баланса у детей с ЭНМТ в первые дни после рождения возникают в результате неспособности его регулировать [14].

Функциональная незрелость почек у детей с ЭНМТ в первую неделю жизни проявляется снижением скорости диуреза, низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и высоким уровнем сывороточного креатинина [15].

Таким образом, сывороточный уровень электролитов у новорожденных с ЭНМТ подвержен резким значительным колебаниям в течение первой недели жизни, что требует мониторинга динамических изменений электролитного баланса в этот критический период. Представление об электролитных нарушениях у новорожденных с ЭНМТ в течение первых семи дней постнатальной жизни в литературе ограничено и часто противоречиво.

Цель – выявить закономерности содержания электролитов (натрия, калия, кальция) в сыворотке крови в первую неделю жизни у новорожденных с экстремально низкой массой тела, а также определить влияние электролитных нарушений на их выживаемость.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное когортное проспективное сравнительное исследование электролитного баланса у 141 недоношенного ребенка с ОНМТ и ЭНМТ при рождении с оценкой исходов госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска за период 2015–2020 гг. Оценку электро-

ELECTROLYTE IMBALANCE DURING THE FIRST WEEK OF LIFE OF PREMATURE INFANTS WITH EXTREMELY LOW BIRTH BODY WEIGHT AND THEIR SURVIVAL

L. A. Alekseenko¹, T. N. Ugleva^{2,3}, V. G. Tarabrina^{1,3}, E. N. Vasilkovskaya¹

¹ District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

³ Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to detect the patterns of electrolytes (sodium, potassium, calcium) content in the blood serum during the first week of life of infants with extremely low birth body weight, and to determine the effect electrolyte disorders produce on their survival. **Material and methods.** 141 infants with gestational age up to 34 weeks have been examined for the electrolyte balance during the first week of life. The study was conducted in the Department of Reanimation and Intensive Therapy for Infants of the District Clinical Hospital in Khanty-Mansiysk for the period of 2015–2020. The main group included 79 infants with extremely low birth body weight of 480–998 g ($\text{Me} = 795$ [662.5; 923.0]) and gestational age of 23–29 weeks ($\text{Me} = 26$ [25; 27]). The comparison group included 62 infants with very low birth body weight of 1000–1500 g ($\text{Me} = 1255$ [1152.5; 1397.75]) and gestational age of 26–34 weeks ($\text{Me} = 30$ [28; 30]). The K^+ , Ca^{2+} , Na^+ ions content in capillary blood serum was assessed with the ion-selective ionizer ABL800 FLEX RADIOMETER (Denmark). **Results.** Electrolyte imbalance in the blood during the first 72 hours of life in the form of severe hyponatremia (32 %), hypocalcaemia (16 %), and hyperpotassemia (7.8 %) were typical for infants with extremely low body weight. The next 4–7 days of life of these infants were noted with high occurrence of hypernatremia (30 %) with statistically significant decrease of occurrence of hyponatremia (23 %, $p = 0.01$), preservation of hyperpotassemia, and absence of stabilization of electrolyte level by the 7th day of life. Water-electrolyte imbalance in these infants is due to the high loss of water and reduced kidney function. Severe hyponatremia and hyperpotassemia during the first week of life lead to the increased mortality among infants with extremely low birth body weight.

Keywords: extremely low birth body weight, very low birth body weight, serum electrolytes, potassium, sodium, calcium.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.08 Pediatrics.

Corresponding Author: Tatyana N. Ugleva, e-mail: tatjana.ugleva@yandex.ru

литного обмена новорожденных проводили по показателям сыворотки капиллярной крови, исследовали содержание ионов K^+ , Ca^{2+} , Na^+ с помощью ионоселективного ионизатора ABL800 FLEX RADIOMETER (Дания) в плановом порядке. Первое исследование электролитов крови проводили в течение первых минут и часов после осуществления в родильном зале необходимых мероприятий первичной реанимации и продолжали в первую неделю жизни. Всем пациентам при стабилизации состояния на фоне назначаемой терапии проводилось раннее полное парентеральное питание. Расчет и коррекцию суточного объема электролитов проводили всем пациентам, получающим парентеральное питание, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [4].

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от массы тела при рождении. В первую (основную) группу было включено 79 детей с экстремаль-

но низкой массой тела при рождении – от 480 до 998 г ($Me = 795 [662,5; 923,0]$) – и гестационным возрастом 23–29 недель ($Me = 26 [25; 27]$). В основной группе выделено две подгруппы: выжившие – 46 (58 %) детей (подгруппа 1) и умершие – 33 (42 %) ребенка на сроке постконцептуального возраста (ПКВ) 24,5–39,1 недели ($Me = 28,95 [26,5; 37,7]$) (подгруппа 2). Из 79 детей концентрацию калия определяли у 69, натрия – у 75, кальция – у 70. Группу сравнения составили 62 ребенка с ОНМТ, рожденных на сроке гестации 26–34 недели ($Me = 30 [28; 30]$) с очень низкой массой тела: от 1 000 до 1 500 г ($Me = 1\,255 [1\,152,5; 1\,397,75]$). Из них было 5 (8 %) умерших детей на сроке ПКВ 27,5–31 неделя ($Me = 29,04 [28,5; 29,1]$). Характеристика групп детей представлена в табл.1, демонстрирующей закономерные статистически значимые различия между новорожденными с ЭНМТ и ОНМТ, обусловленные различиями в сроках гестации. При этом обращает на себя внимание факт статистически значимого преобладания мальчиков в группе с ЭНМТ.

Таблица 1

Характеристика обследованных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Показатели	Новорожденные с ЭНМТ n = 79, Me [Q1; Q3]	Новорожденные с ОНМТ n = 62, Me [Q1; Q3]	p
Гестационный возраст, недель	26 [25; 27]	30 [28; 30]	< 0,01*
Масса тела при рождении, г	795 [662,5; 923,0]	1 255 [1 152,5; 1 397,75]	< 0,001*
Длина тела при рождении, см	34 [30,5; 36]	40 [39; 42]	< 0,01*
Мальчики/девочки, абс.	59/20	32/30	< 0,01**
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	4,0 [2,5–5,0]	6,0 [5,0; 6,75]	< 0,01*
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	5,0 [4,0; 5,0]	6,0 [5,25; 7,0]	< 0,01*

Примечание: * – критерий Манна – Уитни, ** – χ^2 .

У 25 % матерей детей с ЭНМТ отмечалась многоплодная беременность, у 82 % – плацентарная недостаточность, у 23 % – эклампсия и преэклампсия. Хронические заболевания (экстрагенитальная патология) наблюдались у 57 % женщин. Антенатальная профилактика стероидами проводилась у 57 % пациенток. Характерными клиническими заболеваниями и состояниями у новорожденных с ЭНМТ в течение раннего неонатального периода были: респираторный дистресс-синдром (97 %), анемия (85 %), внутрижелудочковые кровоизлияния (54 %), гипербилирубинемия (90 %), задержка развития плода (ЗРП) (16 %), врожденные инфекции (57 %), сепсис (25 %), некротизирующий энтероколит (27 %), гемодинамически значимый артериальный проток (57 %). Поскольку респираторный дистресс-синдром был очень распространен, большинство недоношенных новорожденных этой группы нуждались в искусственной вентиляции легких после рождения (95 %).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных средств пакетов Microsoft Excel, Statistika 8.0. Ввиду отсутствия соответствия всех цифровых совокупностей принципу нормальности распределения (критерий Колмогорова – Смирнова) в работе использованы методы непараметрической статистики. Числовые совокупности представлялись как Me [Q1; Q3], а категориальные переменные – в виде абсолютных чисел и пропорций в %. Для установления статистической значимости различий средних показателей в сравниваемых группах использовали U-критерий Манна – Уитни, для категориальных переменных – критерий χ^2 Пирсона. Статистическая значимость была принята на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам исследования недоношенные дети, родившиеся с ЭНМТ, демонстрируют выраженные нарушения электролитного балан-

са сыворотки крови в первую неделю жизни. Эти нарушения проявляются с первых часов жизни и сохраняются на протяжении первых 7 дней, обуславливая выраженные дезадаптивные проявления регулирующих систем организма глубоко недоношенного ребенка

и трудность, а порой и невозможность приспособления к внеутробным условиям существования.

Показатели динамического изменения сывороточного натрия у групп детей с ЭНМТ и ОНМТ в сравнении в течение первых дней жизни представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели содержания Na^+ в сыворотке крови у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в течение первой недели жизни

Сутки жизни	Содержание Na^+ в сыворотке крови, ммоль/л Me [Q1; Q3]		Значение U-критерия Манна – Уитни	p
	Дети с ЭНМТ n = 75	Дети с ОНМТ n = 29		
6-й час	137,68 [134,0; 139,0]	134,2 [133,0; 138,0]	839	0,102
1-е сут.	135,3 [133,0; 138,0]	133,3 [131; 140,5]	661,5	0,472
2-е сут.	139,43 [134,0; 145,0]	132,5 [128,0; 142,0]	375,5	0,043
3-и сут.	141,72*** [136,0–149,0]	132,3 [122,0; 142,0]	222,0	0,015
4-е сут.	143,65*** [137,0; 149,0]	136,4 [131,2; 141,5]	282,0	0,035
5-е сут.	143,0*** [139,0; 150,0]	131,3 [117,2; 144,0]	63,5	0,211
6-е сут.	141,0** [131,0; 146,0]	-	-	
7-е сут.	140,8* [134,0; 148,0]	136,0 [132,0; 140,0]	36,5	0,52

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – при сравнении детей в группе.

Среднее значение натрия в сыворотке крови существенно различалось в группе детей с ЭНМТ в течение первой недели жизни. У детей с ЭНМТ низкий средний пик сывороточного натрия отмечался в 1-е сутки со статистически значимым повышением к 3-м суткам жизни до 141,72 ммоль/л ($U = 2943,5$, $p < 0,001$) и сохранением данного высокого уровня натрия до 7-х суток жизни. Внутри группы детей с ОНМТ не было

выявлено значимых различий по содержанию натрия в сыворотке крови в динамике от 1 до 7-х суток ($p > 0,05$).

Наиболее выраженные и статистически значимые различия по более низкому содержанию натрия в сыворотке крови в группе детей с ОНМТ выявлены на 2, 3 и 4-е сутки жизни, по сравнению с группой детей с ЭНМТ (рис. 1).

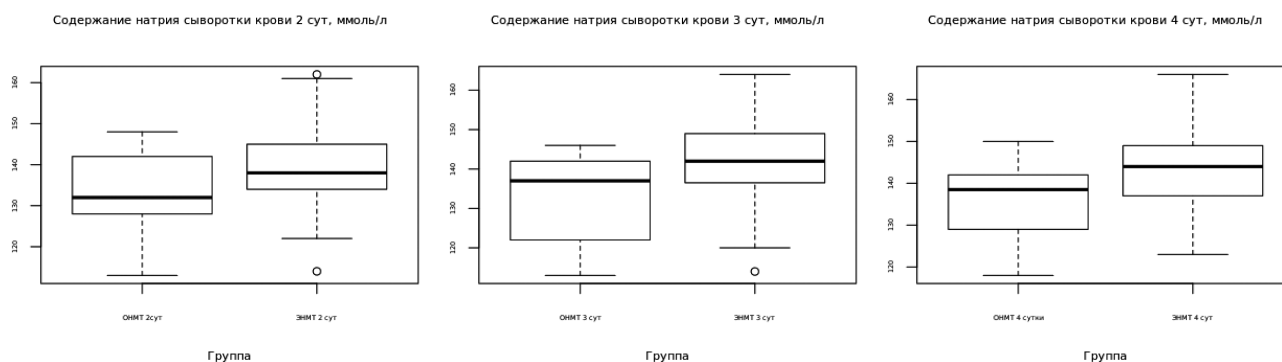


Рис. 1. Значимые различия по содержанию натрия в сыворотке крови между группой детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела на 2, 3 и 4-е сутки жизни

Показатели обмена кальция в исследуемых группах детей представлены в табл. 3 и на рис. 2. У детей с ЭНМТ низкий средний пик сыровоточного кальция отмечался в 1-е сутки (1,09 ммоль/л) со статистически

значимым повышением к 4-м суткам жизни до 1,29 ммоль/л ($U = 2735,5$; $p < 0,001$) и сохранением данного высокого уровня кальция до 7-х суток жизни.

Таблица 3

Показатели содержания Ca^{2+} в сыворотке крови у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в течение первой недели жизни

Срок жизни	Содержание кальция в сыворотке крови, ммоль/л Ме [Q1; Q3]		Значение U-критерия Манна – Уитни	p
	Дети с ЭНМТ n = 70	Дети с ОНМТ n = 28		
6 час	1,09 [0,89; 1,31]	1,15 [1,0; 1,32]	1081	0,427
1-е сут.	0,98 [0,79; 1,17]	1,09 [1,06; 1,19]	799	0,092
2-е сут.	1,08 0,86; 1,3]	1,04 [0,91; 1,25]	455,5	0,755
3-и сут.	1,18 [1,06; 1,39]	0,94* [0,86; 1,01]	141	0,007
4-е сут.	1,29*** [1,14; 1,53]	0,95 [0,78; 1,27]	163,5	0,014
5-е сут.	1,36*** [1,21; 1,55]	1,2 [1,0; 1,33]	146,5	0,086
6-е сут.	1,4 [1,21; 1,63]	1,16 [0,71; 1,46]	75,5	0,28
7-е сут.	1,38 [1,12; 1,61]	1,5 [1,43; 1,74]	177,5	0,41

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – при сравнении детей в группе.

В группе детей с ОНМТ среднее значение содержания кальция в сыворотке крови на 3-и сутки жизни было меньше среднего значения кальция при рождении ($U = 79,5$; $p < 0,05$).

Выявлены значимые различия по содержанию кальция в сыворотке крови между группой детей

с ЭНМТ и группой детей с ОНМТ. Существенно более высокое среднее содержание сыровоточного Ca^{2+} отмечалось в группе детей с ЭНМТ на 3-и сутки жизни, по сравнению с группой детей с ОНМТ ($U = 141$, $p < 0,01$), и сохранялось и на 4-е сутки ($U = 163,5$; $p < 0,05$).

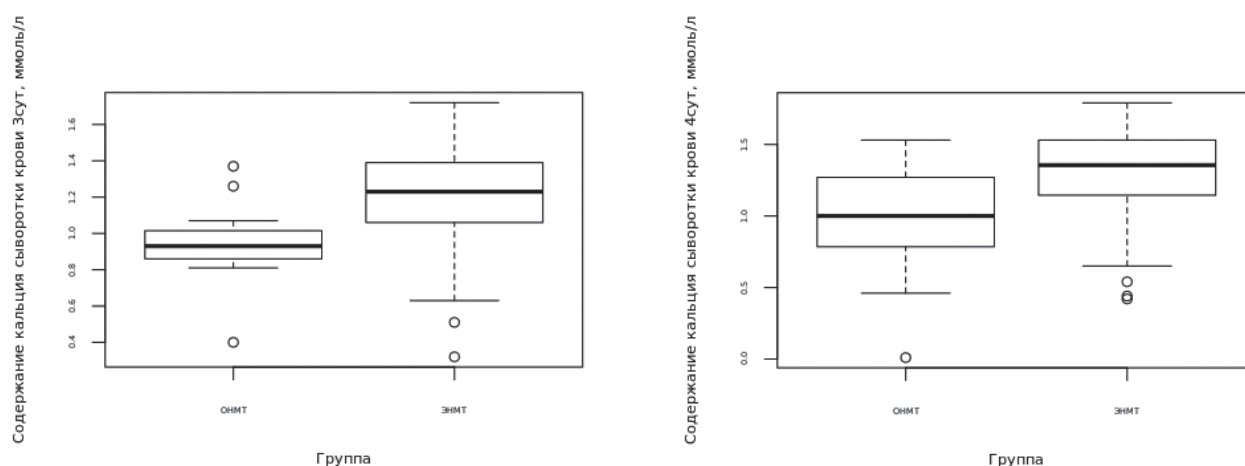


Рис. 2. Значимые различия по содержанию кальция в сыворотке крови между группой детей с экстремально низкой массой тела и группой детей с очень низкой массой тела на 3-и и 4-е сутки жизни

Уровень сывороточного калия в среднем не имел существенных колебаний у всех младенцев с ЭНМТ в первые 7 суток жизни. Среднее значение сывороточного калия в группе детей с ЭНМТ и группе детей с ОНМТ, по нашим данным, не имело существенных различий в течение первой недели жизни.

Отдельно исследовали содержание электролитов в подгруппах детей с ЭНМТ, выживших и умерших на

сроках ПКВ. Среднее содержание ионизированного кальция существенно не различалось в группах выживших и умерших детей с ЭНМТ в течение первых 7 дней постнатальной жизни. Наиболее значимые изменения в балансе электролитов наблюдались у умерших детей с ЭНМТ по уровню сывороточного калия (табл. 4).

Таблица 4

Показатели содержания K^+ в сыворотке крови у выживших и умерших детей с экстремально низкой массой тела в течение первой недели жизни

Срок жизни	Содержание калия в сыворотке крови, ммоль/л Me, Q1-Q3		Значение U-критерия Манна – Уитни	p
	Дети с ЭНМТ выжившие n = 36	Дети с ЭНМТ умершие n = 33		
6 час	4,07 [3,5; 5,2]	4,84 [3,65; 5,0]	431,5	0,024*
1-е сут.	4,1 [3,52; 5,07]	4,81 [4,0; 5,5]	323,5	0,027*
2-е сут.	4,33 [3,75; 5,05]	4,87 [3,4; 5,3]	391	0,48
3-и сут.	4,21 [3,45; 5,25]	4,75 [3,8; 4,8]	401,5	0,221
4-е сут.	4,1 [3,4; 5,07]	4,97 [3,3; 5,07]	297	0,079
5-е сут.	4,3 [3,5; 5,05]	4,62 [3,27; 4,52]	297,5	0,682
6-е сут.	4,14 [3,62; 4,7]	4,47 [4,45; 4,55]	260,5	0,353
7-е сут.	3,96 [3,5; 4,7]	4,6 [3,8; 4,7]	192	0,046*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – при сравнении групп детей.

Выраженное повышение среднего уровня калия в сыворотке крови в первые часы и сутки после рождения было характерно для контингента умерших впоследствии детей с ЭНМТ (в отличие от выживших). В группе выживших детей с ЭНМТ среднее значение уровня калия в первые часы жизни было равно 4,067 ммоль/л, что меньше среднего значения уровня калия в группе детей с ЭНМТ, умерших впоследствии, равно 4,836 ммоль/л ($U = 431,5$; $p < 0,05$). Значимо высокий уровень калия в сыворотке крови у умерших детей с ЭНМТ, по сравнению с выжившими детьми с ЭНМТ, сохранялся и в 1-е сутки жизни ($U = 323,5$; $p < 0,05$), начиная с первых часов жизни, и на 7-е сутки. Другие исследователи приводят похожие результаты. По данным S. A. Omar [16], уровень сывороточного калия увеличивался первоначально после рождения при отсутствии потребления экзогенного K^+ у всех младенцев с ЭНМТ, затем впоследствии уменьшался и стабилизировался к 4-му дню жизни. Однако автор не выделял отдельно группу умерших детей с ЭНМТ.

По нашим данным, гипернатриемия ($Na^+ > 145$ ммоль/л) в первую неделю жизни наблюдалась

у 22,3 % детей с ЭНМТ (107 из 480 измерений) и у 7,2 % (8 из 111, $p = 0,01$) детей с ОНМТ (табл. 5).

У детей с ЭНМТ и ОНМТ гипернатриемия достоверно чаще, чем в первые трое суток после рождения, отмечалась на 4–7-е сутки жизни, достигая значений 166–174 ммоль/л. Гипернатриемия у выживших детей (без существенных различий с умершими впоследствии пациентами) наблюдалась как в первые 72 ч, так и в последующие 72–168 ч жизни. Однако при сравнении частоты встречаемости гипернатриемии у выживших и умерших детей существенно чаще наблюдалась на 4–7-е сутки жизни, в отличие от первых 3 суток жизни.

Частота гипонатриемии ($Na^+ < 135$ ммоль/л) в первую неделю жизни, по нашим данным, наблюдалась у 27,9 % (134 из 480 измерений) детей с ЭНМТ и статистически значимо чаще у детей с ОНМТ – 38,7 % (43 из 111, $p = 0,01$). Минимальные значения сывороточного натрия наблюдались менее 110 ммоль/л. Статистически значимо чаще гипонатриемия у детей с ЭНМТ отмечалась в первые 72 ч жизни, чем на 4–7-е сутки (табл. 6).

**Частота гипернатриемии ($\text{Na}^+ > 145$ ммоль/л) у детей
с экстремально низкой массой тела в первую неделю жизни**

Группы наблюдения	Частота гипернатриемии ($\text{Na}^+ > 145$ ммоль/л); часы жизни		Критерий χ^2	p
	0–72	72–168		
Дети с ЭНМТ, % в том числе:	16,0 (42 из 262)	29,8 (65 из 218)	13,055	< 0,001
- выжившие, %	15,7 (22 из 140)	27,8 (35 из 126)	5,732	0,017
- умершие, %	16,4 (20 из 122)	32,6 (30 из 92)	7,702	0,006
Дети с ОНМТ, %	4,5 (4 из 88)	17,4 (4 из 23)	4,499	0,034

Примечание: p – при сравнении групп детей с ЭНМТ и ОНМТ в зависимости от возраста.

Таблица 6

**Частота гипонатриемии ($\text{Na}^+ < 135$ ммоль/л) у детей
с экстремально низкой массой тела в первую неделю жизни**

Группы наблюдения	Частота гипонатриемии ($\text{Na}^+ < 135$ ммоль/л); часы жизни		Критерий χ^2	p
	0–72	72–168		
Дети с ЭНМТ, % в том числе:	32,1 (84 из 262)	22,9 (50 из 218)	4,924	0,027
- выжившие, %	32,8 (46 из 140)	24,6 (31 из 126)	2,197	0,179
- умершие, %	31,1 (38 из 122)	20,6 (19 из 92)	2,957	0,086
Дети с ОНМТ, %	40,9 (36 из 88)	30,4 (7 из 23)	0,843	0,359

Примечание: p – при сравнении групп детей с ЭНМТ и ОНМТ в зависимости от возраста.

В группах выживших и умерших детей с ЭНМТ гипонатриемия отмечалась практически с одинаковой частотой в течение первой недели жизни (28,9 и 26,6 %). Не получено значительной разницы по частоте гипонатриемии у выживших и умерших детей с ЭНМТ как в первые 72 ч жизни, так и на 4–7-е сутки жизни.

Полученные результаты исследования электролитного баланса в первые трое суток жизни в группах детей с ЭНМТ и ОНМТ подтверждают, что низкий баланс натрия является закономерным событием после рождения, тесно связанным со снижением внеклеточной воды и потерей массы тела. Начало парентерального питания сразу после рождения у глубоко недоношенных детей, по-видимому, не влияет на уровень натрия в сыворотке крови в первые три дня после рождения.

Частота встречаемости гиперкалиемии ($\text{K}^+ > 6,5$ ммоль/л) в группе детей с ЭНМТ в первую неделю жизни составила 7,1 % (33 из 463 измерений) и у детей с ОНМТ – 6,2 % ($p > 0,05$). Не обнаружена разница в частоте гиперкалиемии в зависимости от возраста наблюдаемых детей с ЭНМТ (табл. 7).

Так, в первые 72 ч жизни высокий уровень K^+ выявлялся у 7,8 % детей с ЭНМТ, на 4–7-е сутки – у 6,4 % ($p > 0,05$). Также отсутствуют статистически значимые различия по частоте гиперкалиемии при сравнении групп детей с ЭНМТ и ОНМТ в первые 72 ч жизни (7,8 и 8,1 % соответственно, $p > 0,05$). Однако у детей с ОНМТ, в отличие от детей с ЭНМТ, гиперкалиемия уже не отмечалась в последующие 72–168 ч ($p < 0,05$).

Выявлена значительная разница по частоте гиперкалиемии у умерших новорожденных с ЭНМТ (12,2 %), в сравнении с выжившими детьми (2,8 %, $p = 0,01$), в первую неделю жизни. Гиперкалиемия была характерным признаком для впоследствии умерших детей с ЭНМТ как в первые трое суток жизни, так и на 4–7-е сутки. Максимальное пиковое значение K^+ в сыворотке крови в первые часы жизни у ребенка с ЭНМТ, умершего впоследствии, составило 8,2 ммоль/л.

Причиной гиперкалиемии можно считать результат большего внутриклеточного и внеклеточного сдвига калия сразу после рождения у детей с ЭНМТ и низкую скорость диуреза. Уровень калия после рождения первоначально увеличивался, несмотря на

Частота гиперкалиемии ($K^+ > 6,5$ ммоль/л) у выживших и умерших новорожденных с экстремально низкой массой тела в первую неделю жизни

Часы жизни	Частота гиперкалиемии ($K^+ > 6,5$ ммоль/л); дети с ЭНМТ, %		Критерий χ^2	p
	выжившие	умершие		
0–72	2,9 (4 из 135)	13,1 (16 из 122)	9,203	0,003
72–168	2,6 (3 из 114)	11,1 (10 из 90)	6,061	0,014
0–168	2,8 (7 из 249)	12,2 (26 из 214)	15,162	< 0,001

Примечание: p – при сравнении выживших и умерших групп детей с ЭНМТ.

отсутствие экзогенного потребления калия, а затем уменьшался и стабилизировался к пятым суткам жизни у детей с ОНМТ. Увеличение СКФ и фракционной экскреции натрия, а также начало диуреза способствуют выведению калия у детей с ОНМТ, что приводит к закономерному снижению его уровня в крови. У новорожденных с ЭНМТ такой динамики по снижению сывороточного калия не выявлено. Уровень сывороточного калия в среднем не имел существенных колебаний у всех младенцев с ЭНМТ в первые 7 суток жизни.

Частота гипокальциемии (ионизированный $Ca^{2+} < 0,75$ ммоль/л) у детей с ЭНМТ в первую неделю жизни составила 14,2 %, что сопоставимо с частотой гипокальциемии у детей с ОНМТ – 14,9 % ($p > 0,05$). Не выявлено существенной разницы по частоте гипокальциемии в первые 72 ч жизни и на 4–7-е сутки жизни у детей с ЭНМТ и ОНМТ, а также в подгруппах выживших и умерших новорожденных с ЭНМТ. Однако к 7-м суткам жизни частота гипокальциемии практически не определялась у детей с ОНМТ и оставалась высокой в группе у детей с ЭНМТ (16 %, $p = 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Электролитный дисбаланс в виде гипонатриемии и гипокальциемии был характерен для группы детей с ЭНМТ в течение первых 72 ч жизни. На 4–7-е сутки жизни детей с ЭНМТ отличала высокая частота гипернатриемии (30 %) со статистически значимым уменьшением частоты гипонатриемии (23 %, $p = 0,01$). Для детей с очень низкой массой тела типичным в течение первой недели жизни было нарастание уровня сыворо-

точного натрия, снижение содержания кальция и калия. Стабилизация содержания сывороточных значений натрия, калия и кальция в группе детей с ОНМТ наблюдалась к 5–6-м суткам жизни, в отличие от группы детей с ЭНМТ. Отсутствие стабилизации электролитного баланса у детей с ЭНМТ проявляется нарастанием гипернатриемии и сохранением гиперкалиемии к концу первой недели жизни.

Частота встречаемости гиперкалиемии, определяемой как концентрация калия в сыворотке крови более 6,5 ммоль/л, составила 7,1 % у детей с ЭНМТ в первую неделю жизни при отсутствии экзогенного введения препаратов калия и статистически значимо чаще регистрировалась у впоследствии умерших новорожденных с ЭНМТ. Можно констатировать, что гиперкалиемия является осложнением при экстремально низкой массе тела при рождении начиная с первых суток и в течение последующих 7 дней жизни. В большей степени гиперкалиемия характерна для впоследствии умерших новорожденных с ЭНМТ. Выявление гиперкалиемии в первые-вторые сутки после рождения может служить предиктором неблагоприятного исхода у детей с ЭНМТ.

Электролитные нарушения у новорожденных с ЭНМТ могут быть следствием нарушения функционального состояния почек. Колебания натрия и калия, происходящие в течение первой недели жизни в виде тяжелой гипернатриемии и гиперкалиемии, сопряжены с риском летального исхода у детей, родившихся с ЭНМТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- McCormick M. C., Litt J. S., Smith V. C., Zupancic J. A. F. Prematurity: An Overview and Public Health Implications // Annu Rev Public Health. 2011. Vol. 32. P. 367–379. DOI 10.1146/annurev-publhealth-090810-182459.
- Lehtonen L., Gimeno A., Parra-Llorca A., Vento M. Early Neonatal Death: A Challenge Worldwide // Semin Fetal Neonatal Med. 2017. Vol. 22, Is. 3. P. 153–160. DOI 10.1016/j.siny.2017.02.006.
- Алексеев Л. А., Тарабрина В. Г., Углева Т. Н. Выхаживание новорожденных с экстремально низкой массой тела: выживаемость и структура смертности // Фунда-

REFERENCES

- McCormick M. C., Litt J. S., Smith V. C., Zupancic J. A. F. Prematurity: An Overview and Public Health Implications // Annu Rev Public Health. 2011. Vol. 32. P. 367–379. DOI 10.1146/annurev-publhealth-090810-182459.
- Lehtonen L., Gimeno A., Parra-Llorca A., Vento M. Early Neonatal Death: A Challenge Worldwide // Semin Fetal Neonatal Med. 2017. Vol. 22, Is. 3. P. 153–160. DOI 10.1016/j.siny.2017.02.006.
- Alekseenko L. A., Tarabrina V. G., Ugleva T. N. Nursing of Infants with Extremely Low Birth Weight: Survival and Mortality Structure // Fundamentalnye i prikladnye

ментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : сб. материалов III Всерос. науч.-практич. конф. 2018. С. 205–209.

4. Cnattingius S., Johansson S., Razaz N. Apgar Score and Risk of Neonatal Death Among Pre-term Infants // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, Is. 1. P. 49–57. DOI 10.1056/NEJMoa1915075.
5. Алексеенко Л. А., Колмаков И. В., Шинкаренко Е. Н., Васильковская Е. Н., Углева Т. Н. Выхаживание новорожденных от сверхранных преждевременных родов в перинатальном центре ОКБ: результаты и перспективы // *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2017. № 3. С. 4–9.
6. Парентеральное питание новорожденных: клинич. рек. / под ред. акад. РАН Н. Н. Володина. М., 2015. 32 с.
7. Jochum F., Moltu S. J., Senterre T., Nomayo A., Goulet O., Iacobelli S. ESP-GHAN/ESPEN/ESPR Pediatric Parenteral Nutrition: Fluid and Electrolytes // *Clin Nutr*. 2018. Vol. 37, Is. 6, Pt. B. P. 2344–2353. DOI 10.1016/j.clnu.2018.06.948.
8. Monnikendam C. S., Mu T. S., Aden J. K., Lefkowitz W., Carr N. R., Aune C. N., Ahmad K. A. Dysnatremia in Extremely Low Birth Weight Infants Is Associated with Multiple Adverse Outcomes // *J Perinatol*. 2019. Vol. 39, Is. 6. P. 842–847. DOI 10.1038/s41372-019-0359-0.
9. Dalton J., Dechert R. E., Sarkar S. Assessment of Association Between Rapid Fluctuations in Serum Sodium and Intraventricular Hemorrhage in Hypernatremic Preterm Infants // *Am J Perinatol*. 2015. Vol. 32, Is. 8. P. 795–802. DOI 10.1055/s-0034-1396691.
10. Bonilla-Félix M. Potassium Regulation in the Neonate // *Pediatr Nephrol*. 2017. Vol. 32, Is. 11. P. 2037–2049. DOI 10.1007/s00467-017-3635-2.
11. Späth C., Sjöström E. S., Ahlsson F., Ågren J., Domellöf M. Sodium Supply Influences Plasma Sodium Concentration and the Risks of Hyper- and Hyponatremia in Extremely Pre-term Infants // *Pediatr Res*. 2017. Vol. 81, Is. 3. P. 455–460. DOI 10.1038/pr.2016.264.
12. Aoki K., Akaba K. Characteristics of Nonoliguric Hyperkalemia in Preterm Infants: A Case-Control Study in a Single Center // *Pediatr Int*. 2020. Vol. 62, Is. 5. P. 576–580. DOI 10.1111/ped.14115.
13. Kwak J. R., Gwon M., Lee J. H., Park M. S., Kim S. H. Non-Oliguric Hyperkalemia in Extremely Low Birth Weight Infants // *Yonsei Med J*. 2013. Vol. 54, Is. 3. P. 696–701. DOI 10.3349/ymj.2013.54.3.696.
14. Gubhaju L., Sutherland M. R., Horne R. S. C., Medhurst A., Kent A. L., Ramsden A., Moore L., Singh G., Hoy W. E., Black M. J. Assessment of Renal Functional Maturation and Injury in Preterm Neonates During the First Month of Life // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014. Vol. 307, No. 2. P. F149–F158. DOI 10.1152/ajprenal.00439.2013.
15. Углева Т. Н., Янин В. Л., Алексеенко Л. А., Тарабрина В. Г., Хадиева Е. Д. Оценка функции и морфологические особенности почек у глубококонедоношенных новорожденных // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. Т. 65, № 4. С. 283–284.
16. Omar S. A., DeCristofaro J. D., Agarwal B. I., LaGamma E. F. Effect of Prenatal Steroids on Potassium Balance in Extremely Low Birth Weight Neonates // *Pediatrics*. 2000. Vol. 106, Is. 3. P. 561–756. DOI 10.1542/peds.106.3.561.
4. Cnattingius S., Johansson S., Razaz N. Apgar Score and Risk of Neonatal Death Among Preterm Infants // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, Is. 1. P. 49–57. DOI 10.1056/NEJMoa1915075.
5. Alekseenko L. A., Kolmakov I. V., Shinkarenko E. N., Vasilkovskaya E. N., Ugleva T. N. Vykzhivanie novorozhdennykh ot sverkhkrannikh prezhdevremennykh rodov v perinatalnom tsentre OKB: rezultaty i perpektivy // *Zdravookhranenie lugry: opyt i innovatsii*. 2017. No. 3. P. 4–9. (In Russian).
6. Parenteralnoe pitanie novorozhdennykh: klinich. rek. / Ed. Academician of the RAS N. N. Volodin. Moscow, 2015. 32 p. (In Russian).
7. Jochum F., Moltu S. J., Senterre T., Nomayo A., Goulet O., Iacobelli S. ESP-GHAN/ESPEN/ESPR Pediatric Parenteral Nutrition: Fluid and Electrolytes // *Clin Nutr*. 2018. Vol. 37, Is. 6, Pt. B. P. 2344–2353. DOI 10.1016/j.clnu.2018.06.948.
8. Monnikendam C. S., Mu T. S., Aden J. K., Lefkowitz W., Carr N. R., Aune C. N., Ahmad K. A. Dysnatremia in Extremely Low Birth Weight Infants Is Associated with Multiple Adverse Outcomes // *J Perinatol*. 2019. Vol. 39, Is. 6. P. 842–847. DOI 10.1038/s41372-019-0359-0.
9. Dalton J., Dechert R. E., Sarkar S. Assessment of Association Between Rapid Fluctuations in Serum Sodium and Intraventricular Hemorrhage in Hypernatremic Preterm Infants // *Am J Perinatol*. 2015. Vol. 32, Is. 8. P. 795–802. DOI 10.1055/s-0034-1396691.
10. Bonilla-Félix M. Potassium Regulation in the Neonate // *Pediatr Nephrol*. 2017. Vol. 32, Is. 11. P. 2037–2049. DOI 10.1007/s00467-017-3635-2.
11. Späth C., Sjöström E. S., Ahlsson F., Ågren J., Domellöf M. Sodium Supply Influences Plasma Sodium Concentration and the Risks of Hyper- and Hyponatremia in Extremely Pre-term Infants // *Pediatr Res*. 2017. Vol. 81, Is. 3. P. 455–460. DOI 10.1038/pr.2016.264.
12. Aoki K., Akaba K. Characteristics of Nonoliguric Hyperkalemia in Preterm Infants: A Case-Control Study in a Single Center // *Pediatr Int*. 2020. Vol. 62, Is. 5. P. 576–580. DOI 10.1111/ped.14115.
13. Kwak J. R., Gwon M., Lee J. H., Park M. S., Kim S. H. Non-Oliguric Hyperkalemia in Extremely Low Birth Weight Infants // *Yonsei Med J*. 2013. Vol. 54, Is. 3. P. 696–701. DOI 10.3349/ymj.2013.54.3.696.
14. Gubhaju L., Sutherland M. R., Horne R. S. C., Medhurst A., Kent A. L., Ramsden A., Moore L., Singh G., Hoy W. E., Black M. J. Assessment of Renal Functional Maturation and Injury in Preterm Neonates During the First Month of Life // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014. Vol. 307, No. 2. P. F149–F158. DOI 10.1152/ajprenal.00439.2013.
15. Ugleva T. N., Yanin V. L., Alekseenko L. A., Tarabrina V. G., Khadieva E. D. Otsenka funktsii i morfologicheskie osobennosti pochek u glubokonedonoshennykh novorozhdennykh // *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020. Vol. 65, No. 4. P. 283–284. (In Russian).
16. Omar S. A., DeCristofaro J. D., Agarwal B. I., LaGamma E. F. Effect of Prenatal Steroids on Potassium Balance in Extremely Low Birth Weight Neonates // *Pediatrics*. 2000. Vol. 106, Is. 3. P. 561–756. DOI 10.1542/peds.106.3.561.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексеевко Лилия Александровна – врач – неонатолог-реаниматолог, Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия.

ORCID: 0000-0001-6739-7215.

E-mail: allexa33@mail.ru

Углева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии с курсом иммунологии и аллергологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия.

ORCID: 0000-0003-3653-3696.

E-mail: tatjana.ugleva@yandex.ru

Тарабрина Валентина Геннадьевна – врач – неонатолог-реаниматолог, Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия; аспирант кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-3101-6991.

E-mail: valy19894@mail.ru

Васильковская Елена Николаевна – врач – акушер-гинеколог, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, руководитель перинатального центра, Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия.

E-mail: vasilkovskaya.e.n@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Liliya A. Alekseenko – Neonatologist-resuscitator, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia.

ORCID: 0000-0001-6739-7215.

E-mail: allexa33@mail.ru

Tatyana N. Ugleva – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pediatrics with the Course of Immunology and Allergology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia.

ORCID: 0000-0003-3653-3696.

E-mail: tatjana.ugleva@yandex.ru

Valentina G. Tarabrina – Neonatologist-resuscitator, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia; Postgraduate, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-3101-6991.

E-mail: valy19894@mail.ru

Elena N. Vasilkovskaya – Obstetrician-gynecologist, Deputy Chief Medical Officer in Obstetrics and Gynecology, Head of the Perinatal Center, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia.

E-mail: vasilkovskaya.e.n@mail.ru

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РОДИЛЬНИЦ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Р. И. Ильичев, А. Н. Кузовлев, В. Т. Долгих

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Цель – в раннем послеоперационном периоде оценить качество жизни родильниц, перенесших кесарево сечение при использовании различных вариантов обезболивания. **Материал и методы.** Оценено качество жизни в послеоперационном периоде у 310 пациенток после кесарева сечения. В основной группе ($n = 112$) проводили эпидуральную анестезию, в группе сравнения ($n = 95$) – комбинированную спинально-эпидуральную анестезию и пролонгированную эпидуральную анестезию, в контрольной группе ($n = 103$) – эпидуральную анестезию. В послеоперационном периоде для обезболивания использовали нестероидные противовоспалительные препараты. Для оценки качества жизни пациенток применяли опросник SF-36. Статистическую обработку осуществляли с помощью Statistica 10.0. **Результаты.** В ходе проведенного исследования наиболее приемлемые показатели качества жизни были зафиксированы в группе пациенток, при оперативном родоразрешении которых была использована пролонгированная эпидуральная анестезия.

Ключевые слова: кесарево сечение, качество жизни, ранний послеоперационный период.

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

Автор для переписки: Долгих Владимир Терентьевич, e-mail: prof_dolgih@mail.ru

104

ВВЕДЕНИЕ

Оперативное родоразрешение считается относительно безопасным как для рожениц, так и для новорожденных, однако требует адекватного обезболивания в дооперационном, периоперационном и особенно в послеоперационном периоде [1–4]. Даже при относительно небольшом объеме оперативного вмешательства и непродолжительной операции

интраоперационная травма остается, и проявления ее в послеоперационном периоде у женщин могут быть различными [5–8]. В анестезиологии широко распространен метод упреждающей анальгезии. Он основан на реализации обезболивания до раздражения болевых рецепторов и иных компонентов ноцицептивной системы. Данный подход профилирует синтез ней-

PUERPERAE'S QUALITY OF LIFE IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER CAESAREAN SECTION

R. I. Ilyichev, A. N. Kuzovlev, V. T. Dolgikh

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

The study aims to assess in the early postoperative period the puerperae's quality of life who underwent caesarean section, with various anesthesia applied. **Material and methods.** The quality of life of 310 patients after caesarean section has been assessed. Epidural anesthesia was used for patients in the main group ($n = 112$). Combined spinal and epidural anesthesia and prolonged epidural anesthesia were used for patients in the comparison group ($n = 95$). Epidural anesthesia was used for patients in the control group ($n = 103$). Non-steroidal anti-inflammatory drugs were used for pain relief during postoperative period. The SF-36 questionnaire was used to assess the patients' quality of life. The statistical data processing was conducted with Statistica 10.0. **Results.** In the course of the study, the most acceptable indicators of the quality of life have been recorded in the group of patients who received prolonged epidural anesthesia in caesarean section.

Keywords: caesarean section, quality of life, early postoperative period.

Code: 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology;
14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Vladimir T. Dolgikh, e-mail: prof_dolgikh@mail.ru

ротрансмиттеров, генерацию нервного сигнала и его проведение в соответствующие отделы центральной нервной системы [9–12]. Использование такого принципа обезболивания существенно повышает эффективность купирования болевой импульсации во время медицинских манипуляций в раннем, а также отдаленном послеоперационном периоде [13–16].

В работе Н. Gerbeshagen et al. [17] опубликованы данные, касающиеся интенсивности болевого синдрома в первые сутки раннего послеоперационного периода. Наиболее выраженный болевой синдром был отмечен именно после акушерских и гинекологических операций [10, 11, 18]. Значительное снижение качества жизни пациенток после кесарева сечения в раннем послеоперационном периоде связано в большей степени с наличием болевого синдрома, поэтому адекватное обезболивание является важным этапом лечения и восстановления [14, 19–21]. Неправильная послеоперационная болевая импульсация может иметь психосоматический характер, быть проявлением интра- и/или послеоперационных осложнений, а также значимым элементом существенно риска постепенного и затяжного развития хронического болевого синдрома [22].

Послеоперационный болевой синдром после кесарева сечения возникает прежде всего за счет интраоперационной травматизации тканей передней брюшной стенки (соматический компонент). Формирование соматического компонента связано с активацией ноцицепторов тканей брюшной стенки. Проведение ноцицептивных стимулов происходит через нервные волокна передних ветвей спинальных сегментарных нервов ($T_{10}-L_1$), локализованных в толще латеральной части брюшной стенки, между слоями внутренней косой и поперечной мышцы [23–25].

Висцеральному компоненту послеоперационной боли отводится менее значимая роль, так как доказана физиологическая резорбция нервных окончаний тела матки при беременности. В послеродовом периоде весьма часто отмечается незначительный висцеральный компонент, связанный прежде всего с послеродовым сокращением матки. Активация ноцицепторов матки способствует проведению ноцицептивных стимулов (посредством афферентных нервных волокон) через нижнее подчревное сплетение в спинной мозг (по спинальным нервам $T_{10}-L_1$) [26, 27].

Несмотря на относительно невысокую травматичность операции кесарева сечения, подавляющее большинство женщин в первые сутки после оперативного лечения отмечают выраженный болевой синдром, превосходящий ряд высокотравматичных оперативных вмешательств [14, 28–30].

Цель – в раннем послеоперационном периоде оценить качество жизни родильниц, перенесших кесарево сечение при использовании различных вариантов обезболивания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено открытое одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, в ходе которого осуществлен сравнительный анализ данных обследования 310 родильниц после оперативного родоразрешения в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Одинцовской областной больницы «Одинцовский родильный дом». Пациентки были разделены на три группы. В основной группе ($n = 112$) па-

циенткам проводили операцию кесарева сечения под эпидуральной анестезией, которую пролонгировали в первые трое суток послеоперационного периода. В группе сравнения ($n = 95$) операцию кесарева сечения проводили под комбинированной спинально-эпидуральной анестезией, а в первые трое суток послеоперационного периода применяли пролонгированную эпидуральную анестезию. В контрольной группе ($n = 103$) операцию кесарева сечения проводили под эпидуральной анестезией, а в послеоперационном периоде для обезболивания использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС).

С целью изучения качества жизни пациенток применяли опросник SF-36, состоящий из 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал. Четыре шкалы отражали физический компонент здоровья: PF (физическое функционирование); RP (ролевое функционирование, связанное с физическим состоянием); BP (интенсивность боли) и GH (общее состояние здоровья). Следующие четыре шкалы отражали психологический компонент здоровья: MH (психическое здоровье); VT (жизненная активность); SF (социальное функционирование) и RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием). Градация шкал составляла от 0 до 100 баллов, где 100 баллов – это состояние полного здоровья. Тестирование проводили на 5-е сутки послеоперационного периода.

Статистическую обработку проводили с помощью Statistica 10.0 [31]. Количество пациенток для выявления достоверных различий или их отсутствия в каждой группе определяли по формуле Lopez – Jimenez. Анализ распределения количественных признаков показал целесообразность использования непараметрических методов статистической обработки большинства данных. Их представляли в виде среднего (M) и среднеквадратичного отклонения (σ), а различия между группами определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Для подтверждения/опровержения наличия прямой или обратной взаимосвязи между показателями в зависимости от выбранного вида обезболивания использовали корреляционный анализ, который был проведен с помощью определения коэффициента корреляции Гамма (G) с обязательным расчетом достоверности полученного значения. Гамма-корреляция позволяет оценивать взаимосвязь двух качественных или качественных и количественных признаков, когда в данных имеется много повторяющихся значений. Прямая корреляционная связь характеризовалась наличием положительных значений G , обратная корреляционная связь – отрицательных значений G .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе опросников SF-36, заполненных на дооперационном этапе, выявлено снижение показателей качества жизни, в большей степени характеризующих эмоциональное состояние женщин, обусловленное волнением перед предстоящим оперативным родоразрешением. Статистически значимых отличий между группами не установлено.

Через 5 суток после кесарева сечения наиболее высокие показатели по опроснику SF-36 зафиксированы у пациенток основной группы (табл.). Так, показатель RP, отражающий влияние физического состояния пациента на повседневную деятельность, в основной группе был на 23,2 % ($p = 0,043$) выше, чем в группе

сравнения, и на 51,7 % ($p = 0,0001$) выше, чем в контрольной группе. Можно сказать, что наличие болевого синдрома существенно ограничивало выполнение повседневных дел (в том числе уход за ребенком) за счет ухудшения эмоционального состояния.

Также в контрольной группе низкие значения были получены при оценке показателей VT, GH и BT. Например, показатель VT, характеризующий ощущение полноты сил и энергии, в контрольной группе был на 31,8 % ($p = 0,012$) ниже, чем в основной группе, и на 19,4 % ($p = 0,049$) ниже, чем в группе сравнения. Таким образом, у пациенток, получавших в качестве обезболивания НПВС, наблюдалось выраженное снижение жизненной активности и повышенная утомляемость.

Показатель GH, предполагающий оценку пациентом своего состояния в настоящий момент, в контрольной группе был на 35,9 % ниже, чем в основной группе ($p = 0,01$), и на 20,7 % ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,048$). Следует отметить, что пациентки контрольной группы часто оценивали свое состояние здоровья после родов как посредственное или плохое.

Показатель PF, характеризующий степень ограничения выполнения физических нагрузок из-за физического состояния, в контрольной группе был на 28 % ниже, чем в основной группе ($p = 0,034$), и на 19,9 % ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,049$), что свидетельствует о том, что у родильниц контрольной группы физическая активность была значительно ограничена состоянием их здоровья и наличием болевого синдрома. Показатель RE, характеризующий степень, в которой эмоциональное состояние препятствует выполнению повседневной деятельности или работы (увеличение временных затрат, снижение объема работы, ухудшение ее качества), в контрольной группе

был на 15,2 % ниже, чем в основной группе ($p = 0,15$), и на 6,4 % ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,74$), что свидетельствует о том, что повседневная деятельность была частично ограничена физическим состоянием пациенток, получающих НПВС.

Показатель SF, характеризующий степень ограничения социальной активности (общения) физическим и/или эмоциональным состоянием, в контрольной группе был на 21 % ниже, чем в основной группе ($p = 0,048$), и на 13,8 % ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,087$), что свидетельствует о снижении уровня общения пациенток контрольной группы в связи с ухудшением эмоционального и физического состояния после оперативного родоразрешения и ограничением социальных контактов.

Показатель MH, отражающий наличие положительных эмоций или, наоборот, депрессии и тревоги и характеризующий настроение в целом, в основной группе был на 9,4 % ($p = 0,53$) выше, чем в группе сравнения, и на 20,1 % выше, чем в контрольной группе ($p = 0,049$).

Значимые различия между группами выявлены по показателю BP. В основной группе он был на 20,5 % выше, чем в группе сравнения ($p = 0,048$), и на 49,4 % выше, чем в контрольной группе ($p = 0,001$). Таким образом, пациентки основной группы не испытывали выраженных болевых ощущений либо значительных ограничений способности к повседневной деятельности (в отличие от родильниц контрольной группы).

Установлена корреляционная связь средней степени между типом обезболивания и количеством баллов по показателям RE ($G = 0,67$; $p = 0,003$), VT ($G = 0,60$; $p = 0,002$), GH ($G = 0,53$; $p = 0,001$), PF ($G = 0,55$; $p = 0,0027$), SF ($G = 0,62$; $p = 0,0005$) и BP ($G = 0,63$; $p = 0,001$).

Таблица

**Показатели шкал опросника SF-36 [Me (Q1; Q2)]
в зависимости от вида обезболивания**

Показатели качества жизни	Группы родильниц		
	Основная (n = 112)	Сравнения (n = 95)	Контрольная (n = 103)
PF	83,6 (81,7; 85,5)	75,2 (71,9; 78,1) [^]	60,2 (56,5; 64,0) ^{^#}
RP	75,4 (70,9; 79,9)	61,2 (57,6; 65,0) [^]	49,7 (46,3; 53,3) ^{^#}
BP	80,1 (76,2; 84,0)	66,5 (73,1; 68,3) [^]	53,6 (50,5; 59,9) ^{^#}
GH	78,5 (76,6; 80,4)	63,4 (60,4; 66,7) [^]	50,3 (47,4; 53,3) ^{^#}
VT	72,0 (68,8; 75,1)	60,9 (56,2; 64,6) [^]	49,1 (45,7; 54,6) ^{^#}
SF	82,5 (79,8; 85,3)	75,6 (69,5; 80,7)	65,2 (61,7; 69,8) [^]
RE	84,3 (78,7; 87,7)	76,4 (73,5; 80,2)	71,5 (68,6; 76,4)
MH	78,9 (75,3; 82,0)	72,1 (67,5; 75,9)	65,7 (61,1; 69,3) [^]

Примечание: PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, связанное с физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье; * – наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим сроком, $p < 0,05$; ^ – наличие статистически значимых различий по сравнению с основной группой, $p < 0,05$; # – наличие статистически значимых различий относительно группы сравнения, $p < 0,05$, критерий Манна – Уитни.

На сегодняшний день использование хирургического подхода в родоразрешении становится все более популярным и рекомендуется при наличии показаний большинством клиницистов, что подтверждается увеличением числа операций кесарева сечения как в Российской Федерации, так и во многих странах мира. Столь высокую популярность можно объяснить относительной безопасностью оперативного вмешательства для плода. В то же время для матери операция в сравнении с физиологическими родами является более агрессивным методом, сопровождающимся интраоперационной травмой, что отрицательно сказывается на эмоциональном фоне и качестве жизни родильниц в целом [30, 32, 33].

Течение послеоперационного периода и реабилитация родильниц определяют возможность полноценного ухода за новорожденным, начало и эффективность грудного вскармливания, в связи с чем все больше внимания уделяется проблеме адекватного послеоперационного обезболивания [23, 34].

Современный арсенал методик обезболивания располагает внутривенной, регионарной, системной анальгезией. Каждый вариант имеет определенные

преимущества и недостатки. Адекватное обезболивание и снижения уровня стресса приводят к повышению качества жизни молодых матерей. При анализе результатов, полученных с помощью опросника SF-36, установлено, что показатель ВР (интенсивность боли) в основной группе был на 20,5 % выше, чем в группе сравнения ($p = 0,048$), и на 49,4 % выше, чем в контрольной группе ($p = 0,001$). Таким образом, пациентки основной группы не испытывали выраженных болевых ощущений либо значительно не ограничивали способность к повседневной деятельности в отличие от родильниц контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, адекватное обезболивание путем пролонгированной эпидуральной анестезии приводит к нивелированию болевого синдрома, снижению уровня стресса, улучшению физического и психоэмоционального состояния родильниц, что благоприятно сказывается на течении послеродового периода и состоянии новорожденных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Betran A. P., Ye J., Moller A.-B., Zhang J., Gulmezoglu A. M., Torloni M. R. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990–2014 // PLoS One. 2016. Vol. 11, No. 2. P. e0148343.
2. Шмаков Р. Г., Баев О. Р., Пекарев О. Г., Пырегов А. В., Приходько А. М., Павлович С. В. Кесарево сечение. Показания, хирургическая техника, методы обезболивания. М.: Системные решения, 2016.
3. Caesarean Section (NICE Clinical Guideline 132). 2011.
4. CORONIS Collaborative Group investigators, Abalos E., Addo V., Brocklehurst P. et al. Caesarean Section Surgical Techniques (CORONIS): A Fractional, Factorial, Unmasked, Randomised Controlled Trial // Lancet. 2013. Vol. 382, Is. 9888. P. 234–248.
5. Кесарево сечение. Проблемы абдоминального акушерства: руководство для врачей / под общ. ред. В. И. Краснопольского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: СИМК, 2018. 224 с.
6. Chestnut D., Wong C., Tsen L., Kee W., Beilin Y., Mhyre J. Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice, 5th edition. Elsevier Science, 2014. 1303 p.
7. Серов В. Н., Адамян Л. В., Филиппов О. С., Артымук Н. В., Белокриницкая Т. Е., Кан Н. Е. и др. Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода: клинич. рекомендации (протокол лечения). М., 2016. 38 с.
8. Адамян Л. В., Артымук Н. В., Баев О. Р., Белокриницкая Т. Е., Краснопольский В. И., Куликов А. В. и др. Анестезия при операции кесарева сечения // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24 (S6). С. 522–550.
9. Bucklin B. A., Baysinger C. L., Gambling D. R. A Practical Approach to Obstetric Anesthesia, 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2016. 576 p.
10. Wilson R. D., Caughey A. B., Wood S. L. et al. Guidelines for Antenatal and Preoperative Care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (Part 1) // Am J Obstet Gynecol. 2018. Vol. 219, Is. 6. P. 523.e1–523.e15.

REFERENCES

1. Betran A. P., Ye J., Moller A.-B., Zhang J., Gulmezoglu A. M., Torloni M. R. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990–2014 // PLoS One. 2016. Vol. 11, No. 2. P. e0148343.
2. Shmakov R. G., Baev O. R., Pekarev O. G., Pyregov A. V., Prikhodko A. M., Pavlovich S. V. Kesarevo sechenie. Pokazaniia, khirurgicheskaiia tekhnika, metody obezbolivaniia. Moscow: Sistemnye resheniia, 2016. (In Russian).
3. Caesarean Section (NICE Clinical Guideline 132). 2011.
4. CORONIS Collaborative Group investigators, Abalos E., Addo V., Brocklehurst P. et al. Caesarean Section Surgical Techniques (CORONIS): A Fractional, Factorial, Unmasked, Randomised Controlled Trial // Lancet. 2013. Vol. 382, Is. 9888. P. 234–248.
5. Kesarevo sechenie. Problemy abdominalnogo akusherstva: rukovodstvo dlia vrachei / Ed. V. I. Krasnopol'sky. 3rd Edition, Rev. ed. Moscow: SIMK, 2018. 224 p. (In Russian).
6. Chestnut D., Wong C., Tsen L., Kee W., Beilin Y., Mhyre J. Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice, 5th edition. Elsevier Science, 2014. 1303 p.
7. Serov V. N., Adamyan L. V., Filippov O. S., Artymuk N. V., Belokrinitskaya T. E., Kan N. E. et al. Kesarevo sechenie. Pokazaniia, metody obezbolivaniia, khirurgicheskaya tekhnika, antibiotikoprofilaktika, vedenie posleoperatsionnogo perioda: klinich. rekomendatsii (protokol lecheniia). Moscow, 2016. 38 p. (In Russian).
8. Adamyan L. V., Artymuk N. V., Baev O. R., Belokrinitskaya T. E., Krasnopol'sky V. I., Kulikov A. V. et al. Anesteziiia pri operatsii kesareva secheniia // Problemy reproduktcii. 2018. Vol. 24 (S6). P. 522–550. (In Russian).
9. Bucklin B. A., Baysinger C. L., Gambling D. R. A Practical Approach to Obstetric Anesthesia, 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2016. 576 p.
10. Wilson R. D., Caughey A. B., Wood S. L. et al. Guidelines for Antenatal and Preoperative Care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (Part 1) // Am J Obstet Gynecol. 2018. Vol. 219, Is. 6. P. 523.e1–523.e15.

11. Jing C., Wang C. Combining Spinal-Epidural Anesthesia versus Single-Shot Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Meta-Analysis of 5 Randomized Controlled Trials // *Med Sci Monit.* 2019. Vol. 25. P. 2859–2867.
12. Klimek M., Rossaint R., van de Velde M., Heesen M. Combined Spinal-Epidural vs. Spinal Anaesthesia for Caesarean Section: Meta-Analysis and Trial-Sequential Analysis // *Anaesthesia.* 2018. Vol. 73, Is 7. P. 875–888.
13. Lipman S. S., Cohen S., Mhyre J. et al. Challenging the 4- to 5-Minute Rule: From Perimortem Cesarean to Resuscitative Hysterotomy // *Am J Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 215, Is. 1. P. 129–131.
14. Huang J., Cao C., Nelson G., Wilson R. D. A Review of Enhanced Recovery After Surgery Principles Used for Scheduled Caesarean Delivery // *J Obstet Gynaecol Can.* 2019. Vol. 41, Is. 12. P. 1775–1788.
15. Fuchs F., Benhamou D. Post-Partum Management After Cesarean Delivery. Guidelines for Clinical Practice // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015. Vol. 44, Is. 10. P. 1111–1117.
16. Таштанбекова Ц. Б., Чуенкова Е. А., Евстратов А. А., Зиганшина Л. Е. Использование и стоимость обезболивания при кесаревом сечении // *Казан. мед. журнал.* 2020. Т. 101, № 3. С. 418–425. DOI 10.17816/KMU2020-418.
17. Gerbeshagen H. J., Aduckathil S., van Wijck A. J. M., Peelen L. M., Kalkman C. J., Meissner W. Pain Intensity on the First Day After Surgery: A Prospective Cohort Comparing 179 Surgical Procedures // *Anesthesiology.* 2013. Vol. 118, Is. 4. P. 934–944.
18. Anesthesia for Cesarean Section / Ed. G. Capogna. Switz : Springer Intern Publ., 2017. 224 p.
19. Caughey A. B., Wood S. L., Macones G. A. et al. Guidelines for Intraoperative Care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (Part 2) // *Am J Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 219, Is. 6. 533–544.
20. Berghella V. Cesarean Birth: Postoperative Issues. 2016. URL: https://www.uptodate.com/contents/cesarean-birth-postoperative-issues?topicRef=4475&source=see_link (дата обращения: 08.09.2021).
21. Hamburger J., Beilin Y. Systemic Adjunct Analgesics for Cesarean Delivery: A Narrative Review // *Int J Obstet Anesth.* 2019. Vol. 40. P. 101–118.
22. Macones G. A., Caughey A. B., Wood S. L. et al. Guidelines for Postoperative Care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations (Part 3) // *Am J Obstet Gynecol.* 2019. Vol. 221, Is. 3. P. 247. e1–247.e9.
23. Полушин Ю. С., Коростелев Ю. М., Вартанова И. В. и др. Болевой синдром после родов и его влияние на качество жизни // *Анестезиология и реаниматология.* 2015. Т. 60, № 2. С. 47–50.
24. Di Spiezio Sardo A., Saccone G., McCurdy R., Bujold E., Bifulco G., Berghella V. Risk of Cesarean Scar Defect Following Single- vs Double-Layer Uterine Closure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 50, Is. 5. P. 578–583.
25. Овечкин А. М. Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии (аналитический обзор) // *Региональная анестезия и лечение острой боли.* 2014. Т. 8, № 2. С. 5–16.
26. Bamigboye A. A., Hofmeyr G. J. Closure versus Non-Closure of the Peritoneum at Caesarean Section: Short- and Long-Term Outcomes // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. P. CD000163.
11. Jing C., Wang C. Combining Spinal-Epidural Anesthesia versus Single-Shot Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Meta-Analysis of 5 Randomized Controlled Trials // *Med Sci Monit.* 2019. Vol. 25. P. 2859–2867.
12. Klimek M., Rossaint R., van de Velde M., Heesen M. Combined Spinal-Epidural vs. Spinal Anaesthesia for Caesarean Section: Meta-Analysis and Trial-Sequential Analysis // *Anaesthesia.* 2018. Vol. 73, Is 7. P. 875–888.
13. Lipman S. S., Cohen S., Mhyre J. et al. Challenging the 4- to 5-Minute Rule: From Perimortem Cesarean to Resuscitative Hysterotomy // *Am J Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 215, Is. 1. P. 129–131.
14. Huang J., Cao C., Nelson G., Wilson R. D. A Review of Enhanced Recovery After Surgery Principles Used for Scheduled Caesarean Delivery // *J Obstet Gynaecol Can.* 2019. Vol. 41, Is. 12. P. 1775–1788.
15. Fuchs F., Benhamou D. Post-Partum Management After Cesarean Delivery. Guidelines for Clinical Practice // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015. Vol. 44, Is. 10. P. 1111–1117.
16. Tashtanbekova Ts. B., Chuenkova E. A., Evstratov A. A., Ziganshina L. E. Use and Costs of Pain Management in Cesarean Section // *Kazan Medical Journal.* 2020. Vol. 101, No. 3. 418–425. DOI 10.17816/KMU2020-418. (In Russian).
17. Gerbeshagen H. J., Aduckathil S., van Wijck A. J. M., Peelen L. M., Kalkman C. J., Meissner W. Pain Intensity on the First Day After Surgery: A Prospective Cohort Comparing 179 Surgical Procedures // *Anesthesiology.* 2013. Vol. 118, Is. 4. P. 934–944.
18. Anesthesia for Cesarean Section / Ed. G. Capogna. Switz : Springer Intern Publ., 2017. 224 p.
19. Caughey A. B., Wood S. L., Macones G. A. et al. Guidelines for Intraoperative Care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (Part 2) // *Am J Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 219, Is. 6. 533–544.
20. Berghella V. Cesarean Birth: Postoperative Issues. 2016. URL: https://www.uptodate.com/contents/cesarean-birth-postoperative-issues?topicRef=4475&source=see_link (accessed: 08.09.2021).
21. Hamburger J., Beilin Y. Systemic Adjunct Analgesics for Cesarean Delivery: A Narrative Review // *Int J Obstet Anesth.* 2019. Vol. 40. P. 101–118.
22. Macones G. A., Caughey A. B., Wood S. L. et al. Guidelines for Postoperative Care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations (Part 3) // *Am J Obstet Gynecol.* 2019. Vol. 221, Is. 3. P. 247. e1–247.e9.
23. Polushin Yu. S., Korostelev Yu. M., Vartanova I. V. et al. Pain After Childbirth and Its Impact on Quality of Life // *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2015. Vol. 60, No. 2. P. 47–50. (In Russian).
24. Di Spiezio Sardo A., Saccone G., McCurdy R., Bujold E., Bifulco G., Berghella V. Risk of Cesarean Scar Defect Following Single- vs Double-Layer Uterine Closure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 50, Is. 5. P. 578–583.
25. Ovechkin A. M. Postoperative Analgesia in Obstetrics and Gynecology: Foreign Guidelines and Our Reality // *Regional Anesthesia and Acute Pain Management.* 2014. Vol. 8, No. 2. P. 5–16. (In Russian).
26. Bamigboye A. A., Hofmeyr G. J. Closure versus Non-Closure of the Peritoneum at Caesarean Section: Short- and Long-Term Outcomes // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. P. CD000163.

27. Lyell D. J., Caughey A. B., Hu E., Blumenfeld Y., El-Sayed Y. Y., Daniels K. Rectus Muscle and Visceral Peritoneum Closure at Cesarean Delivery and Intraabdominal Adhesions // *Am J Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 206, Is. 6. P. 515.e1–515.e5.
28. Heesen M., Bohmer J., Brinck E. C. V., Kontinen V. K., Klohr S., Rossaint R., Straube S. Intravenous Ketamine During Spinal and General Anaesthesia for Caesarean Section: Systematic Review and Meta-Analysis // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015. Vol. 59, Is. 4. P. 414–426.
29. Kang H. W., Kim W. Y., Jin S. J., Kim Y. H., Min T. J., Lee Y. S., Kim K. H. Clinical Evaluation of Anesthesia for High-Risk Cesarean Section at a Tertiary Medical Center: Retrospective Study for 8 Years (2009–2016) // *J Int Med Res.* 2019. Vol. 47, Is. 9. P. 4365–4373.
30. Недашковский Э. В., Седых С. В., Закурдаев Е. И. Использование визуально-аналоговой шкалы при оценке выраженности болевого синдрома после кесарева сечения в зависимости от метода обезболивания // *Анестезиология и реаниматология.* 2016. Т. 61, № 5. С. 372–376. DOI 10.18821/0201-7593-2016-61-5-372-376.
31. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
32. Ng S. C., Habib A. S., Sodha S., Carvalho B., Sultan P. High-Dose versus Low-Dose Local Anaesthetic for Transversus Abdominis Plane Block Post-Caesarean Delivery Analgesia: A Meta-Analysis // *Br J Anaesth.* 2018. Vol. 120, Is. 2. P. 252–263.
33. Lavandhomme P. Postoperative Cesarean Pain: Real but Is It Preventable // *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018. Vol. 31, Is. 3. P. 262–267.
34. Shakespeare T., Fehlberg M., Slejko T., Taylor J., Sbrinovska I., Bolsin S. Successful Use of “Choice Architecture” and “Nudge Theory” in a Quality Improvement Initiative of Analgesia Administration After Cesarean Section // *J Eval Clin Pract.* 2019. Vol. 25, Is. 1. P. 125–129.
27. Lyell D. J., Caughey A. B., Hu E., Blumenfeld Y., El-Sayed Y. Y., Daniels K. Rectus Muscle and Visceral Peritoneum Closure at Cesarean Delivery and Intraabdominal Adhesions // *Am J Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 206, Is. 6. P. 515.e1–515.e5.
28. Heesen M., Bohmer J., Brinck E. C. V., Kontinen V. K., Klohr S., Rossaint R., Straube S. Intravenous Ketamine During Spinal and General Anaesthesia for Caesarean Section: Systematic Review and Meta-Analysis // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015. Vol. 59, Is. 4. P. 414–426.
29. Kang H. W., Kim W. Y., Jin S. J., Kim Y. H., Min T. J., Lee Y. S., Kim K. H. Clinical Evaluation of Anesthesia for High-Risk Cesarean Section at a Tertiary Medical Center: Retrospective Study for 8 Years (2009–2016) // *J Int Med Res.* 2019. Vol. 47, Is. 9. P. 4365–4373.
30. Nedashkovsky E. V., Sedykh S. V., Zakurdaev E. I. Using a Visual Analogue Scale for Assessing the Severity of Pain Syndrome After Cesarean Section, Depending on the Method of Anesthesia // *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2016. Vol. 61, No. 5. P. 372–376. DOI 10.18821/0201-7593-2016-61-5-372-376. (In Russian).
31. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Moscow : Praktika, 1998. 459 p. (In Russian).
32. Ng S. C., Habib A. S., Sodha S., Carvalho B., Sultan P. High-Dose versus Low-Dose Local Anaesthetic for Transversus Abdominis Plane Block Post-Caesarean Delivery Analgesia: A Meta-Analysis // *Br J Anaesth.* 2018. Vol. 120, Is. 2. P. 252–263.
33. Lavandhomme P. Postoperative Cesarean Pain: Real but Is It Preventable // *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018. Vol. 31, Is. 3. P. 262–267.
34. Shakespeare T., Fehlberg M., Slejko T., Taylor J., Sbrinovska I., Bolsin S. Successful Use of “Choice Architecture” and “Nudge Theory” in a Quality Improvement Initiative of Analgesia Administration After Cesarean Section // *J Eval Clin Pract.* 2019. Vol. 25, Is. 1. P. 125–129.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ильичев Ростислав Игоревич – соискатель кафедры патофизиологии, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: ros40@yandex.ru

Кузовлев Артем Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора, руководитель Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

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

E-mail: prof_doldikh@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Rostislav I. Ilyichev – Candidate, Department of Pathophysiology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

E-mail: ros40@yandex.ru

Artem N. Kuzovlev – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Deputy Director, Head, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Vladimir T. Doldikh – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical Conditions, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

E-mail: prof_doldikh@mail.ru

СТРАТЕГИИ АДАПТАЦИИ ПРИ УШИБЕ СЕРДЦА У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ

А. Б. Приймак, О. В. Корпачева, А. Н. Золотов, Д. Г. Новиков

Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия

Цель – оценить уровень стресса и метаболических реакций адаптации в раннем посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс с различной исходной стрессоустойчивостью. **Материал и методы.** Животных ранжировали по уровню стрессоустойчивости при помощи теста принудительного плавания Порсолта, через сутки после моделирования изолированного ушиба сердца измеряли ректальную температуру, в крови определяли уровень кортикостерона, общего белка, альбуминов, триглицеридов, глюкозы, молочной кислоты, в ткани миокарда – общую антиоксидантную активность и содержание восстановленного глутатиона. **Результаты.** В раннем посттравматическом периоде ушиба сердца регистрировались достоверно более высокие уровни кортикостерона, триглицеридов, глюкозы, молочной кислоты в плазме крови по сравнению с контролем, а также более низкие значения показателей общей антиоксидантной способности и восстановленного глутатиона. При этом содержание кортикостерона, триглицеридов, глюкозы в крови было достоверно выше, а показатели общей антиоксидантной способности и восстановленного глутатиона в ткани миокарда – достоверно ниже в группах травмированных животных с низкой исходной стрессоустойчивостью по сравнению с высокоустойчивыми животными. Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна – Уитни). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного диапазона.

Ключевые слова: ушиб сердца, стрессоустойчивость, кортикостерон, субстраты окисления, восстановленный глутатион, общая антиоксидантная способность миокарда.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

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

110

ВВЕДЕНИЕ

Ушиб сердца встречается в 20 % всех случаев тупой травмы груди, летальность может достигать 10 %, лечение в большинстве случаев представляет значительные трудности [1], что, вероятно, объясняется не

лечение в большинстве случаев представляет значительные трудности [1], что, вероятно, объясняется не

STRATEGIES FOR ADAPTATION IN RATS WITH VARIOUS STRESS RESISTANCE AFTER MYOCARDIAL CONTUSION

A. B. Priymak, O. V. Korpacheva, A. N. Zolotov, D. G. Novikov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The study aims to assess the stress level and metabolic reactions in rats with various initial stress resistance during the early post-traumatic period of adaptation after myocardial contusion. **Material and methods.** Rats were ranged by the level of stress resistance with the Porsolt forced swimming test. Twenty four hours later, with simulation of isolated myocardial contusion performed, the rats were examined for the rectal temperature. The level of corticosterone, crude protein, albumin, triglyceride, glucose, and lactic acid in blood, and total antioxidant activity and reduced glutathione content in myocardium tissue were determined. **Results.** In comparison with the control, reliably higher levels of corticosterone, triglyceride, glucose, lactic acid in blood, as well as lower indicators of total antioxidant ability and reduced glutathione were registered in the early post-traumatic period after myocardial contusion. At the same time, the content of corticosterone, triglycerides, glucose in blood were reliably higher, and total antioxidant ability and reduced glutathione in myocardial tissue were reliably lower in the groups of traumatized rats with low initial stress resistance compared with the ones with high stress resistance. Statistical data processing was carried out by the descriptive statistics method and method of samples comparison (Mann–Whitney U test). The level of statistical value was set equal to 0.05. The data processing was carried out with IBM SPSS Statistics 23 program. The results are presented as median value and interquartile range.

Keywords: myocardial contusion, stress resistance, corticosterone, oxidation substrates, reduced glutathione, total antioxidant capacity of myocardium.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

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

до конца изученной патогенетической основой этого вида травмы, особенно в части защитных, компенсаторных и восстановительных механизмов, составляющих неотъемлемую часть патогенеза любой патологии.

Достаточно подробно описаны миокардиальный и рефлекторный механизмы формирования нарушений центральной гемодинамики [2], их патоморфологическая основа [3], а также механизмы развития эндогенной интоксикации [4], повреждений тонкой кишки и печени [5], нарушений реологических свойств крови [6] в посттравматическом периоде изолированного экспериментального ушиба сердца, в котором, по мнению авторов, некоторые изменения носят адаптивный характер, по крайней мере, отчасти. К их числу относят изменения вегетативной регуляции деятельности сердца с преобладанием ее парасимпатической (вагусной) составляющей, вторично-гипоксические нарушения биоэнергетики миокарда, а также структурную реорганизацию миокарда в отдаленном посттравматическом периоде, которая включает в себя гибель кардиомиоцитов, развитие кардиосклероза и гипертрофию оставшихся мышечных волокон. Однако системной оценки защитно-приспособительных реакций на общем и тканевом уровне при ушибе сердца эти публикации не содержат.

При этом очевидно, что патогенез тупой травмы сердца (как и любой травмы) включает в себя не только первично-травматические и вторично-гипоксические изменения в компрометированном органе (системе), но и стереотипные неспецифические общие и местные (тканевые) реакции, направленные на сохранение гомеостаза и адаптацию организма к новым условиям существования (стресс-ответ).

Выделяют две стратегии адаптации человека и животных к неблагоприятным условиям [7]. Резистентная стратегия (активное противодействие) характеризуется преобладанием стресс-реализующих нейроэндокринных влияний, описывается как типичная стресс-реакция, позволяет сохранить гомеостаз и даже достичь гиперкомпенсации путем значительного возрастания функций основных систем жизнеобеспечения, однако требует больших энергозатрат. Происходит повышение метаболизма с преобладанием катаболизма, увеличение потребления кислорода (зачастую в ущерб эффективности этого процесса) и утилизации субстратов энергетического обмена (глюкозы, липидов). Поведенческим эквивалентом этой стратегии является борьба или бегство. Толерантная стратегия (пассивное противодействие) подразумевает противоположное поведение животных (замирание), базируется на ранней активации стресс-лимитирующих серотонинергических, гамма-аминомаслянокислотнергических (ГАМК-ергических) влияний центральной нервной системы (ЦНС), направлена на сохранение жизни, а не на активное преодоление воздействия повреждающего фактора. Для нее типично снижение интенсивности обмена веществ, уровня тиреоидных гормонов и функций основных систем обеспечения жизнедеятельности.

Состоятельность адаптивных механизмов и, возможно, характер адаптивной стратегии во многом определяются генетически детерминированной или приобретенной стрессоустойчивостью организма. Особенности включения, характер взаимодействия стресс-реализующих и стресс-лимитирующих реакций, в зависимости от индивидуальной стрессоустой-

чивости организма, важны для понимания патогенеза посттравматического периода ушиба сердца и должны учитываться при выборе патогенетически обоснованной терапии пациентов данной категории.

Цель – оценка уровня стресса и метаболических реакций адаптации в раннем посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс с различной исходной стрессоустойчивостью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 130 белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755) и Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. Животные содержались в условиях вивария, в полном соответствии с требованиями Приказа Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», получали комбинированный корм и воду *ad libitum*. В качестве средства для наркоза на всех инвазивных этапах эксперимента использовали ветеринарный препарат Золетил 100 в дозе 30 мг/кг внутривенно [8]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Для формирования экспериментальных групп всем животным была проведена оценка стрессоустойчивости при помощи теста принудительного плавания Порсолта [9]. Груз, составляющий 10 % массы тела, фиксировали к хвосту резиновой лигатурой, после чего животных помещали в прозрачную емкость квадратного сечения (30 × 30 × 80 см), заполненную водой (высота водного столба – 70 см, температура воды – 30 ± 1 °C). Время плавания крыс фиксировали с точностью до 1 секунды. Критерием окончания теста (критерием утомления) служили три безуспешные попытки экспериментального животного всплыть на поверхность и невозможность держаться на плаву. По результатам теста (времени плавания) крысы были разделены на 3 группы: низкоустойчивые (время плавания до 25 процентиля), высокоустойчивые (время плавания выше 75 процентиля) и среднеустойчивые (между 25 и 75 процентилями). В группу высокоустойчивых и группу низкоустойчивых животных включены по 32 крысы, в группу среднеустойчивых – 66 крыс. Далее из числа крыс каждой группы случайным образом отобрали в опытную и контрольную группу по 8 животных. В результате получилось 6 групп по 8 крыс: 3 контрольные (низкоустойчивые, среднеустойчивые, высокоустойчивые к стрессу животные) и 3 аналогичные им опытные группы.

На следующем этапе у животных опытных групп воспроизводили ушиб сердца при помощи оригинального устройства [10]. Через 24 ч осуществляли забор образцов крови и тканей сердца. Ректальную температуру измеряли перед моделированием ушиба сердца и перед взятием образцов. В плазме крови общеклиническими методами при помощи тест-систем компании «Ольвекс» определяли уровень общего белка, альбуминов, триглицеридов, глюкозы и молочной кислоты. Уровень кортикостерона в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи тест-систем ELISA Kit Cloud-Clone Corp. (USA). Сердце извлекали из грудной полости,

удаляли сердечную сумку, предсердия и крупные сосуды. Миокард желудочков измельчали в чашке Петри на льду в холодильной камере при температуре 2–5 °С. Ткань гомогенизировали при сохранении температурного режима и центрифугировали на рефрижераторной центрифуге MPW-260R при относительном центробежном ускорении (relative centrifugal field – RCF) 12 000 g для восстановленного глутатиона и 10 000 g для общей антиоксидантной способности (ОАК). В супернатанте гомогенатов миокарда определяли содержание восстановленного глутатиона (GSH) и ОАК, а также содержание белка (для расчета ОАК) при помощи тест-систем фирмы Cloud-Clone Corp. (USA). У животных контрольных групп выполняли тот же объем исследований без моделирования ушиба сердца. Моделирование и пробоподготовка проводились в лабораториях кафедры, биохимические исследования выполнены в Центральной научно-исследовательской лаборатории университета (заведующий ЦНИЛ – канд. мед. наук Д. Г. Новиков).

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна – Уитни). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы

IBM SPSS Statistics 23. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного диапазона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Главным компонентом реакции на травму является ответ нервной и эндокринной систем, эволюционно тесно связанных друг с другом. Происходит активация симпатической нервной системы и быстрое высвобождение адреналина из мозгового вещества надпочечников, одновременно активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС), синтез и высвобождение из коры надпочечников глюкокортикоидов (ГКС). Для оценки уровня стресса и метаболических сдвигов, объективно отражающих системные процессы в патогенезе и характер стратегии адаптации, определяли уровень кортикостерона как основного стрессового гормона у крыс, триглицеридов, глюкозы, общего белка, альбуминов и молочной кислоты, а также измеряли ректальную температуру.

Свидетельством развития острой стресс-реакции и возрастания интенсивности обмена веществ в посттравматическом периоде ушиба сердца явились высокие уровни кортикостерона в сочетании с повышенным содержанием триглицеридов и глюкозы в плазме крови животных всех опытных групп (табл. 1).

Таблица 1

Содержание кортикостерона, глюкозы, триглицеридов, молочной кислоты в плазме крови крыс с низкой, средней и высокой устойчивостью к стрессу через 1 сутки после моделирования ушиба сердца [Me (LQ; HQ)]

Группы		Показатели			
		Кортикостерон, нг/мл	Глюкоза, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Молочная кислота, ммоль/л
Контроль	НУ	34,4 (32,0; 39,3)	6,7 (6,0; 7,1)	1,2 (0,8; 1,6)	5,1 (4,3; 6,3)
	СУ	34,2 (17,9; 0,1)	6,6 (6,0; 7,9)	1,4 (1,0; 1,5)	5,0 (4,2; 6,0)
	ВУ	33,1 (28,5; 36,3)	53,6 (50,5; 59,9) ^{^#}	1,1 (0,7; 1,5)	5,1 (4,5; 6,5)
Опыт	НУ	190,1 (180,1; 194,1) к***	13,5 (12,5; 14,1) к***	4,6 (3,7; 5,2) к***	10,3 (7,6; 10,8) к**
	СУ	165,9 (159,4; 178,4) к*** н*	12,2 (10,6; 12,6) к*** н*	2,5 (2,1; 3,3) к*** н**	8,2 (7,0; 9,5) к***
	ВУ	120,5 (110,5; 130,4) к*** н** с**	9,4 (8,2; 9,6) к** н*** с**	2,6 (2,1; 3,8) к*** н*	8,1 (6,8; 9,2) к*

Примечание: НУ – низкая устойчивость; СУ – средняя устойчивость; ВУ – высокая устойчивость; к*, к**, к*** – достоверность различий по отношению к контрольной группе (p < 0,05; 0,01 и 0,001 соответственно); н*, н** – достоверность различий по отношению к группе с низким уровнем устойчивости к стрессу (p < 0,05 и 0,01 соответственно); с** – достоверность различий по отношению к группе со средним уровнем устойчивости к стрессу (p < 0,01).

При этом очевидно, что значения всех трех показателей были статистически значимо выше в группах животных с низкой стрессоустойчивостью по сравне-

нию с высоко- и среднеустойчивыми к стрессу животными. Эти данные позволяют констатировать более выраженную активацию ГГНС в раннем посттравмати-

ческом периоде ушиба сердца у животных с исходно низкой устойчивостью к стрессу.

Влияние ГКС на жировой обмен не всегда однозначно: при разных обстоятельствах кортизол и кортикостерон могут как приводить к мобилизации глицерина и триглицеридов из депо, так и усиливать их отложение в адипоцитах. Разница заключается в характере стресса (острый или хронический) и содержании в крови адреналина и инсулина. При хроническом стрессе или других ситуациях, связанных с избытком ГКС, происходит гипертрофия жировой ткани в сочетании с повышенным уровнем инсулина, который стимулирует проникновение липидов в адипоциты, обладает анаболическим эффектом и в отношении других тканей [11]. При остром стрессе происходит усиление липолиза, мобилизация триглицеридов из депо. В адипоцитах ГКС усиливают экспрессию мРНК генов липазы триглицеридов и гормона чувствительной липазы [12]. Такой сценарий, как правило, характеризуется повышенным уровнем адреналина и невысоким уровнем инсулина. В условиях острого стресса, который сопровождается тупой травмой сердца, метаболические эффекты кортикостерона, как видно из данных табл. 2, обеспечивают поддержание высоких уровней триглицеридов.

Влияние ГКС на уровень глюкозы, в отличие от их влияния на уровень триглицеридов, всегда однозначно: происходит повышение ее содержания в крови за счет активации ключевых ферментов глюконеогенеза в печени и ингибирование поглощения глюкозы периферическими инсулинзависимыми тканями. Однако значение стрессовой гипергликемии также двойственно. Избыток глюкозы может усиливать свободнорадикальное повреждение клеток, в том числе кардиомиоцитов. В условиях стрессовой гипергликемии глюкоза шунтируется в кардиомиоциты через активированные глюкозные транспортеры 1-го типа, метаболизируется через гликолитические и негликолитические пути. Этот процесс сопровождается генерированием большого количества свободных радикалов, способных повреждать внутриклеточные белки и активировать апоптоз [13].

Другие данные свидетельствуют, что умеренная гипергликемия обеспечивает поддержание клеточного гомеостаза, «не допуская» развития гиперосмолярности клетки или перегрузки ионами кальция, может защищать от гибели клетки после ишемии, стимулируя антиапоптотические пути и способствуя ангиогенезу. В условиях острого стресса и без предшествующей длительной гипергликемии позитивные эффекты повышенного содержания глюкозы в крови преобладают над негативными. При нормально функционирующем механизме повышения в плазме содержания триглицеридов кардиомиоциты не страдают от дефицита субстратов β-окисления, при этом избыток глюкозы может эффективно компенсировать возможный энергодифицит [14].

Роль гипергликемии у травмированных животных (при любом варианте исходной стрессоустойчивости), вероятно, следует считать адаптивной, поскольку конкретные значения показателя глюкозы в этих группах, хотя и отличались значительно от контрольных значений, все же незначительно превышали достаточно широкий референтный интервал. Такая гипергликемия в сочетании с гиперлипидемией обеспечивает сердцу благоприятные условия для снабжения субстратами

энергетического обмена. Причиной умеренного роста содержания глюкозы можно считать также нарушение поступления углеводов с пищей вследствие угнетения аппетита на фоне травмы и нарушение всасывания нутриентов в кишечнике.

Статистически значимых изменений уровней общего белка и альбуминов в крови крыс, а также различий между показателями контрольных и опытных групп, между животными с различной устойчивостью к стрессу через сутки после травмы обнаружено не было. Содержание общего белка во всех 6 группах колебалось от 83,3 (72,5; 2,5) до 86,9 (77,8; 103,3) г/л, содержание альбуминов – от 41,4 (35,8; 45,0) до 46,6 (40,4; 48,6) г/л, что свидетельствует об удовлетворительной обеспеченности тканей субстратами за счет имеющихся резервов, которые не были исчерпаны к концу первых суток посттравматического периода.

Во всех группах животных, подвергшихся травме, выявлено статистически значимое повышение содержания в крови молочной кислоты по сравнению с таковым в контроле (табл. 1). При этом значимых различий между группами с различной стрессоустойчивостью не обнаружено. Гиперлактацидемия свидетельствует о распаде гликогена мышц до молочной кислоты и отражает сдвиг метаболических реакций в сторону катаболизма эндогенных питательных веществ в целом. Кроме того, повышение содержания в крови молочной кислоты может косвенно свидетельствовать об усилении анаэробного гликолиза и подтверждает закономерное развитие гипоксии в условиях тупой травмы сердца.

Температура тела опосредованно отражает интенсивность обмена веществ, а ее повышение в раннем посттравматическом периоде ушиба сердца может свидетельствовать о перестройке метаболизма на калоригенный путь. Определенную роль могут играть эффекты пирогенных цитокинов в рамках развития системной воспалительной реакции.

Статистически более высокие (по сравнению с контрольными группами) показатели ректальной температуры регистрировались только у травмированных животных с низкой исходной стрессоустойчивостью (табл. 2). У опытных животных со средней и высокой устойчивостью к стрессу температура тела статистически значимо отличалась от таковой у низкоустойчивых, но практически не отличалась от показателей контрольных групп.

Однако роль кортикостерона в реализации стратегии адаптации не исчерпывается его метаболическими эффектами. Гормон обладает также иммуномодулирующим эффектом, ограничивает системное воспаление и, как следствие, вторичное повреждение. При этом известно, что местный адаптационный синдром проявляется главным образом в виде воспаления и окислительного стресса, а его выраженность во многом зависит от состояния клеточных систем защиты – антиоксидантов, от повреждения свободными радикалами. Основной причиной свободнорадикального повреждения тканей после травмы является воспаление с привлечением в очаг нейтрофилов. Другим источником свободнорадикального повреждения является нитроксид (NO•), образующийся из L-аргинина под действием конституциональной и индуцибельной NO-синтазы (iNOS) эндотелия и макрофагов, которые, в свою очередь, активируются провоспалительными цитокинами

Показатели температуры тела крыс с низкой, средней и высокой устойчивостью к стрессу через 1 сутки после моделирования ушиба сердца [Me (LQ; HQ)]

Группы	Уровень стрессоустойчивости		
	низкий (НУ)	средний (СУ)	высокий (ВУ)
Контроль	38,8 (38,6; 39,2)	38,9 (38,6; 39,2)	38,9 (38,7; 39,2)
Опыт	39,5 (39,3; 39,7) κ**	39,2 (39,0; 39,3) н*	39,0 (38,7; 39,4) н*

Примечание: κ** – достоверность различий по отношению к контрольной группе ($p < 0,01$); н* – достоверность различий по отношению к группе с низким уровнем устойчивости к стрессу ($p < 0,05$).

[15]. Напряженность антиоксидантных систем является важным фактором, сдерживающим вторичное повреждение миокарда, которое во многом и определяет тяжесть сердечной недостаточности при ушибе сердца.

Оценку выраженности окислительного стресса и редокс-гомеостаза кардиомиоцитов в посттравматическом периоде ушиба сердца проводили путем определения ОАС и содержания GSH в ткани миокарда (табл. 3).

Таблица 3

Общая антиоксидантная способность и содержание восстановленного глутатиона в гомогенатах сердец крыс с низкой, средней и высокой устойчивостью к стрессу через 1 сутки после моделирования ушиба сердца [Me (LQ; HQ)]

Группы		Показатели	
		ОАС, ммоль/мг	GSH, мкг/мл
Контроль	НУ	0,41 (0,34; 0,52)	4,9 (3,2; 7,3)
	СУ	0,42 (0,37; 0,47)	4,8 (4,1; 6,1)
	ВУ	0,41 (0,34; 0,45)	4,7 (3,5; 6,6)
Опыт	НУ	0,21 (0,17; 0,23) κ**	1,8 (1,5; 2,1) κ**
	СУ	0,24 (0,18; 0,26) κ**	1,7 (1,4; 2,0) κ**
	ВУ	0,30 (0,24; 0,38) κ*н**	2,5 (2,2; 3,8) κ* н* с**

Примечание: ОАС – общая антиоксидантная способность; GSH – восстановленный глутатион; ВУ – высокий уровень; κ*; κ** – достоверность различий по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$ и $0,01$ соответственно); н*; н** – достоверность различий по отношению к группе с низким уровнем (НУ) устойчивости к стрессу ($p < 0,05$ и $0,01$ соответственно); с** – достоверность различий по отношению к группе со средним уровнем (СУ) устойчивости к стрессу ($p < 0,01$).

Во всех опытных группах выявлено статистически значимое снижение показателей ОАС и GSH в ткани миокарда по сравнению с контрольными группами. Достоверные различия значений этих показателей выявлены между опытными группами низко-, средне- и высокоустойчивых к стрессу животных: статистически более значимое снижение показателей ОАС и GSH у низко- и среднеустойчивых к стрессу животных по сравнению с высокоустойчивыми. При этом в контрольных группах значимых различий между животными с разной исходной стрессоустойчивостью не обнаружено. В целом эти данные иллюстрируют высокую нагрузку на антиоксидантные системы в первые сутки посттравматического периода ушиба сердца вне зависимости от индивидуальной стрессовой ре-

активности, но при этом более значительное нарушение редокс-гомеостаза у животных с низкой и средней устойчивостью к стрессу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая полученные результаты, можно утверждать, что в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца развивается резистентная стратегия адаптации вне зависимости от исходной стрессоустойчивости крыс. В рамках этой стратегии для обеспечения гиперметаболизма стресс-реализующие системы мобилизуют энергетические и пластические ресурсы организма, что выражается повышением содержания в крови основных субстратов энергетического обмена и ректальной температуры.

В поврежденном миокарде развивается окислительный стресс, происходит значительное напряжение и, как следствие, снижение мощности систем антиоксидантной защиты, что подтверждается снижением общей антиоксидантной способности и восстановленного глутатиона в ткани миокарда.

Различия показателей между опытными группами животных с различной исходной стрессоустойчивостью позволяют заключить, что у низкоустойчивых к стрессу животных посттравматический период про-

текает с более значительным напряжением стресс-реализующих систем, большей выраженностью окислительного стресса и более значительным нарушением редокс-гомеостаза кардиомиоцитов, что может быть патогенетическим фактором более ранней декомпенсации кровообращения и менее благоприятного течения посттравматического периода ушиба сердца в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gao J.-M., Li H., Wei G.-B., Liu C.-P., Du D.-Y., Kong L.-W., Li C.-H., Yang Q. Blunt Cardiac Injury: A Single-Center 15-Year Experience // *Am Surg*. 2020. Vol. 86, Is. 4. P. 354–361.
2. Корпачева О. В., Долгих В. Т. Генез системных сдвигов гемодинамики при ушибе сердца // *Анестезиология и реаниматология*. 2008. № 6. С. 75–78.
3. Новоселов В. П., Савченко С. В. Экспертная диагностика ушиба сердца. Томск : STT, 2021. 234 с.
4. Вербицкая В. С., Корпачева О. В., Индутный А. В., Пальянов С. В. Эндогенная интоксикация при изолированном экспериментальном ушибе сердца: механизмы формирования и коррекция глутамином // *Сибирский медицинский журнал*. 2014. № 127. С. 67–71.
5. Вербицкая В. С., Долгих В. Т., Корпачева О. В., Острогладова И. А. Коррекция глутамином морфофункциональных нарушений тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца: экспериментальное исследование // *Общая реаниматология*. 2014. Т. 10, № 2. С. 31–40.
6. Вербицкая В. С., Корпачева О. В. Реологические свойства крови в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца // *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2012. № 2. С. 34–35.
7. Кулинский В. И., Ольховский И. А. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов // *Успехи современной биологии*. 1992. № 5–6. С. 695–712.
8. Савенко И. А., Усманский Ю. В., Ивашев М. Н., Сергиенко А. В., Лысенко Т. А., Куянцева А. М., Арлт А. В., Зацепина Е. Е., Саркисян К. Х., Ефремова М. П., Шемонаева М. В. Возможность применения ветеринарного препарата в экспериментальной фармакологии // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 5–2. С. 422–425.
9. Липатова А. С., Поляков П. П., Каде А. Х. Влияние транскраниальной электростимуляции на выносливость крыс с разной устойчивостью к стрессу // *Биомедицина*. 2018. № 1. С. 84–91.
10. Долгих В. Т., Корпачева О. В., Ершов А. В. Способ моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель) : пат. 37427 Рос. Федерация : МПК7 G 09B9/00 ; заявитель и патентообладатель Омская гос. мед. акад. № 2003133897/20 (036729); заявл. 24.11.03 ; опубл. 20.04.04. Бюл. № 11.
11. Aerts J. Quantification of a Glucocorticoid Profile in Non-pooled Samples Is Pivotal in Stress Research Across Vertebrates // *Front Endocrinol*. 2018. Vol. 9. P. 635.
12. Stimson R. H., Anderson A. J. Acute Physiological Effects of Glucocorticoids on Fuel Metabolism in Humans Are Permissive but Not Direct // *Diabetes Obes Metab*. 2017. Vol. 19, Is. 6. P. 883–891.
13. Scheen M., Giraud R., Bendjelid K. Stress Hyperglycemia, Cardiac Glucotoxicity, and Critically Ill Patient Outcomes

REFERENCES

1. Gao J.-M., Li H., Wei G.-B., Liu C.-P., Du D.-Y., Kong L.-W., Li C.-H., Yang Q. Blunt Cardiac Injury: A Single-Center 15-Year Experience // *Am Surg*. 2020. Vol. 86, Is. 4. P. 354–361.
2. Korpacheva O. V., Dolgikh V. T. Genesis of Systemic Changes in Hemodynamics in Cardiac Contusion // *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2008. No. 6. P. 75–78. (In Russian).
3. Novoselov V. P., Savchenko S. V. Ekspertnaya diagnostika ushiba serdtsa. Tomsk : STT, 2021. 234 p. (In Russian).
4. Verbitskaya V. S., Korpacheva O. V., Indutnyi A. V., Palyanov S. V. Endogenous Intoxication in Isolated Experimental Cardiac Contusion: Forming Mechanisms and Glutamine Correction // *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014. No. 127. P. 67–71. (In Russian).
5. Verbitskaya V. S., Dolgikh V. T., Korpacheva O. V., Ostrogladova I. A. Glutamine Correction of Morphofunctional Disorders of the Small Bowel and Liver in the Posttraumatic Period of Experimental Cardiac Contusion (an Experimental Study) // *General Reanimatology*. 2014. Vol. 10, No. 2. P. 31–40. (In Russian).
6. Verbitskaya V. S., Korpacheva O. V. Blood Rheological Properties in a Posttraumatic Period of Experimental Heart Contusion // *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2012. No. 2. P. 34–35. (In Russian).
7. Kulinsky V. I., Olkhovsky I. A. Dve adaptatsionnye strategii v neblagopriyatnykh usloviyakh – rezistentnaya i tolerantnaya. Rol gormonov i retseptorov // *Uspekhi sovremennoi biologii*. 1992. No. 5–6. P. 695–712. (In Russian).
8. Savenko I. A., Usmansky Yu. V., Ivashev M. N., Sergienko A. V., Lysenko T. A., Kuyantseva A. M., Arlt A. V., Zatssepina E. E., Sarkisyan K. Kh., Efremova M. P., Shemonaeva M. V. Vozmozhnost primeneniia veterinarnogo preparata v eksperimentalnoi farmakologii // *Fundamental Research*. 2012. No. 5–2. P. 422–425. (In Russian).
9. Lipatova A. S., Polyakov P. P., Kade A. Kh. The Influence of Transcranial Direct Current Stimulation on the Endurance of Rats with Different Stress Vulnerability // *Journal Biomed*. 2018. No. 1. P. 84–91. (In Russian).
10. Dolgikh V. T., Korpacheva O. V., Ershov A. V. Mechanism for Myocardial Contusion Simulation in Small Laboratory Animals (Useful Model) : Patent 37427, the Russian Federation : MPK7 G 09B9/00 ; Applicant and Assignee: Omsk State Medical Academy No. 2003133897/20 (036729); Claim 24.11.03 ; Published 20.04.04. Certificate No. 11. (In Russian).
11. Aerts J. Quantification of a Glucocorticoid Profile in Non-pooled Samples Is Pivotal in Stress Research Across Vertebrates // *Front Endocrinol*. 2018. Vol. 9. P. 635.
12. Stimson R. H., Anderson A. J. Acute Physiological Effects of Glucocorticoids on Fuel Metabolism in Humans Are Permissive but Not Direct // *Diabetes Obes Metab*. 2017. Vol. 19, Is. 6. P. 883–891.

- Current Clinical and Pathophysiological Evidence // *Physiol Rep.* 2021. Vol. 9, Is. 2. P. 14713.
14. Zhang L., Wang Z., Xu. F., Han D., Li S., Yin H., Lyu J. Effects of Stress Hyperglycemia on Short-Term Prognosis of Patients without Diabetes Mellitus in Coronary Care Unit // *Front Cardiovasc Med.* 2021. Vol. 8. P. 683932.
 15. Kalbitz M., Schwarz S., Weber B. et al. Cardiac Depression in Pigs After Multiple Trauma – Characterization of Posttraumatic Structural and Functional Alterations // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7, Is. 1. P. 17861.
 13. Scheen M., Giraud R., Bendjelid K. Stress Hyperglycemia, Cardiac Glucotoxicity, and Critically Ill Patient Outcomes Current Clinical and Pathophysiological Evidence // *Physiol Rep.* 2021. Vol. 9, Is. 2. P. 14713.
 14. Zhang L., Wang Z., Xu. F., Han D., Li S., Yin H., Lyu J. Effects of Stress Hyperglycemia on Short-Term Prognosis of Patients without Diabetes Mellitus in Coronary Care Unit // *Front Cardiovasc Med.* 2021. Vol. 8. P. 683932.
 15. Kalbitz M., Schwarz S., Weber B. et al. Cardiac Depression in Pigs After Multiple Trauma – Characterization of Posttraumatic Structural and Functional Alterations // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7, Is. 1. P. 17861.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

E-mail: prima-macter@yandex.ru

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

E-mail: olgkor@mail.ru

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

E-mail: azolotov@mail.ru

Новиков Дмитрий Георгиевич – кандидат медицинских наук, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS

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

E-mail: prima-macter@yandex.ru

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

E-mail: olgkor@mail.ru

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

E-mail: azolotov@mail.ru

Dmitry G. Novikov – Candidate of Sciences (Medicine), Head, Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com