

# ВЕСТНИК СУРГУ • МЕДИЦИНА

Научно-практический  
рецензируемый журнал  
Учредитель и издатель:



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

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

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

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

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007.

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

Свидетельство ПИ № ФС 77-76747 от 06.09.2019.

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

Заместители главного редактора  
Каспарова А. Э. – д. м. н., профессор каф.  
патофизиологии и общей патологии  
Литовченко О. Г. – д. б. н., проф. каф. морфологии  
и физиологии

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

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

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

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

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

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

Переводчик

Петрова А. В.

Выпускающий редактор

Хасанова А. Ш.

Редактор

Манаева Л. И.

Адрес редакции:

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

Тел. 8 (3462) 76-30-50

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

С требованиями для авторов можно ознакомиться

на сайте: <https://surgumed.elpub.ru>

Верстка:

628400,

Ханты-Мансийский автономный округ – Югра

г. Сургут, ул. Маяковского, д. 14

тел.: 8 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: [surgut@pm-tipograf.ru](mailto:surgut@pm-tipograf.ru)

Отпечатано:

628400,

Ханты-Мансийский автономный округ – Югра

г. Сургут, ул. Маяковского, д. 14

тел.: 8 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: [surgut@pm-tipograf.ru](mailto:surgut@pm-tipograf.ru)

Дата выхода в свет 21.09.2022. Формат 60 × 84/8.

Усл. печ. л. 6,97. Уч. изд. л. 6,5.

Тираж 1000 экз. Заказ № 403. Цена свободная.

Подписной индекс Объединенного каталога

«Пресса России» – 15133.

Журнал включен в Перечень рецензируемых

научных изданий, в которых должны быть

опубликованы основные научные результаты

диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук, на соискание ученой степени

доктора наук, с 29.03.2022 по следующим группам

специальностей: 3.1. – клиническая медицина;

3.3. – медико-биологические науки, с 28.12.2018

по специальности 14.01.13. – лучевая диагностика,

лучевая терапия.

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 России (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 России (Москва);

Дворянский С. А.

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

Дергилев А. П.

д. м. н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (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 России (Красноярск); профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ДПО, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск);

Досмагамбетова Р. С.

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

Земляной В. П.

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

Казачков Е. Л.

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

Ковалева Ю. С.

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

**Редакционный совет:**

<b>Краснов В. В.</b>	д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород);
<b>Линчак Р. М.</b>	д. м. н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» (Москва);
<b>Лукушкина Е. Ф.</b>	д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород);
<b>Мизерницкий Ю. Л.</b>	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 России (Москва);
<b>Надеев А. П.</b>	д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск);
<b>Отарбаев Н. К.</b>	д. м. н., профессор, директор РГП на ПХВ, «Республиканский центр санитарной авиации» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (Нур-Султан, Казахстан);
<b>Петровский Ф. И.</b>	д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии, клинической иммунологии и аллергологии, БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (Ханты-Мансийск);
<b>Прошина Л. Г.</b>	д. м. н., профессор, зав. кафедрой морфологии человека, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» (Великий Новгород);
<b>Сидорчук Л. П.</b>	д. м. н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (Черновцы, Украина);
<b>Стойко Ю. М.</b>	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 России (Москва);
<b>Тараканов И. А.</b>	д. б. н., профессор, зав. лабораторией общей патологии кардиореспираторной системы, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (Москва);
<b>Тулеутаев Е. Т.</b>	д. м. н., профессор, руководитель отдела педиатрии филиала корпоративного фонда «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства (Нур-Султан, Казахстан);
<b>Федонюк Л. Я.</b>	д. м. н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии, ГВУЗ «Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины» (Тернополь, Украина);
<b>Царькова С. А.</b>	д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург).

# VESTNIK SURGU • MEDICINA

Peer-reviewed journal.

**Founder and publisher:**  
Surgut State University.

Published since May, 2008.  
4 issues per year.

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

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

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

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

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

## Chief Editor

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

## Deputy Chief Editor

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

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

**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

**Khasanova A. Sh.**

## Editor

**Manaeva L. I.**

## Editorial Board Address:

Ul. Energetikov 22, Surgut, 628412.  
Tel.: +7 (3462) 76-30-50. E-mail: anzkasparova@yandex.ru  
For manuscript guidelines, please visit  
<https://surgumed.elpub.ru>

## Layout:

LLC Pechatnymir Surgut  
628400, Surgut, Mayakovskogo, 14  
Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40  
E-mail: surgut@pm-tipograf.ru

## Printed by:

LLC Pechatnymir Surgut  
628400, Surgut, Mayakovskogo, 14  
Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40  
e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Release date: 21.09.2022. Format: 60 × 84/8.  
Conventional printer sheets: 6,97. Publisher sheets: 6,5.  
Print run: 1 000 copies, order No. 403.  
Joint The Russian Press catalog index: 15133.

The journal is included in the List of Leading Peer-  
Reviewed Scientific Journals Published in the RF,  
which publishes main scientific results of Doctor's  
and Candidate's theses since 29.03.2022 on the following  
subject groups: 3.1. – Clinical Medicine; 3.3. – Life  
Sciences, since 28.12.2018 on the subject 14.01.13. –  
Radiology and Radiation Therapy.

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  
Russia (Moscow);*

### Goleva O. P.

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department  
of Public Health, Omsk State Medical University (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  
Russia (Moscow);*

### Dvoryansky S. A.

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

### Dergilev A. P.

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

### Dolgikh V. T.

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of  
the Russian Federation, Chief Researcher, V. A. Negovsky Re-  
search Institute of General Reanimatology, Federal Research  
and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabil-  
itology (Moscow);*

### Dorovskikh G. N.

*Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Honored Doctor of the  
Russian Federation; Chief External Expert for Radiodiagno-  
sis of Exigent Conditions, Ministry of Health of Omsk Oblast;  
Professor of the Department of Radiology, Institute of Post-  
graduate Education, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk  
State Medical University, Ministry of Health of Russia (Kras-  
noyarsk); Professor of the Anesthesiology and Emergency  
Medicine Department CPE, Omsk State Medical University,  
Ministry of Health of Russia (Omsk);*

### Dosmagambetova R. S.

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chairman of the  
Board, Karaganda State Medical University (Karaganda, Ka-  
zakhstan);*

### Zemlyanoy V. P.

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Surgical Dis-  
eases Department, I. I. Mechnikov North West State Medical  
University, Ministry of Health of Russia (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 Russia (Che-  
lyabinsk);*

### 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,  
Ministry of Health of Russia (Krasnoyarsk);*

### Kovaleva Yu. S.

*Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of  
Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay  
State Medical University, Ministry of Health of Russia (Bar-  
naul);*

### Kovtun O. P.

*Corresponding Member, Russian Academy of Sciences,  
Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department  
of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics for Continuous Train-  
ing, Rector, Urals State Medical University, Ministry of Health  
of Russia (Yekaterinburg);*

**Editorial board:**

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

## СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА .....7

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### Обзор литературы

**Е. А. Сундукова, О. Л. Арямкина**  
ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ  
У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....8

#### Оригинальное исследование

**Р. Ю. Лагоша, С. А. Дворянский, Д. И. Емельянова**  
ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-БЫТОВЫХ ФАКТОРОВ РИСКА  
НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ  
И РОДОВ У ЗДОРОВЫХ И ПРАКТИЧЕСКИ  
ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН .....14

**Е. Н. Васильковская, Е. И. Кутефа, А. Э. Каспарова,  
Л. А. Чегус, Д. В. Реутов, И. Е. Реутова, Е. Е. Чёрная**  
ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ПОЗИЦИЙ КРИТИЧЕСКИХ  
АКУШЕРСКИХ СОСТОЯНИЙ В УСЛОВИЯХ ЗАПАДНОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ ЗОНЫ ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО  
АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ .....20

**Т. Н. Углева, В. Г. Тарабрина, Л. А. Алексеенко**  
КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЙ БАЛАНС И ГАЗОВЫЙ СОСТАВ  
ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПРИ НИЗКОЙ ОЦЕНКЕ  
СОСТОЯНИЯ ДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО  
ПО ШКАЛЕ АПГАР .....32

**Д. А. Абдулхакова, Р. А. Абдулхаков**  
РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКА ДИВЕРТИКУЛОВ  
ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА .....40

**А. А. Кузнецов, Н. В. Климова**  
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГРАММЫ ПОИСКА СКОПЛЕНИЙ  
МИКРОКАЛЬЦИНАТОВ НА ЦИФРОВЫХ МАММОГРАММАХ  
ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....46

**М. С. Саидов**  
ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ  
В ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ИМПЛАНТИРОВАНИЯ  
ГРУДНЫХ СИЛИКОНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ .....51

#### Клинический случай

**Л. Д. Белоцерковцева, Е. Н. Ерченко, А. К. Чебану**  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕНТАДЫ КАНТРЕЛЛА  
В СОЧЕТАНИИ СО СКЕЛЕТНОЙ  
ДИСПЛАЗИЕЙ У ОДНОГО ИЗ ПЛОДОВ  
ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ .....55

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### Обзор литературы

**М. В. Пересторонина, О. В. Корпачева, С. В. Пальянов**  
ПРОБЛЕМА КОРРЕКЦИИ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО  
ПРОТОКА: «НОВЫЕ» ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ.....60

## CONTENTS

EDITORIAL .....7

### CLINICAL MEDICINE

#### Review

**E. A. Sundukova, O. L. Aryamkina**  
FEATURES OF KIDNEY INJURY IN PATIENTS  
WITH COMORBIDITIES  
DURING CORONAVIRUS PANDEMIC.....8

#### Original Research

**R. Yu. Lagosha, S. A. Dvoryansky, D. I. Emelyanova**  
SOCIAL RISK FACTORS AFFECTING THE OCCURRENCE  
OF PREGNANCY AND LABOR COMPLICATIONS  
IN HEALTHY AND APPARENTLY  
HEALTHY WOMEN .....14

**E. N. Vasilkovskaya, E. I. Kutefa, A. E. Kasparova,  
L. A. Chegus, D. V. Reutov, I. E. Reutova, E. E. Chyornaya**  
PREGNANCY OUTCOMES AND FEATURES OF COVID-19  
INFECTION ACCORDING TO THE CRITICAL OBSTETRIC STATES  
IN CONDITIONS OF WESTERN ZONE  
OF THE KHANTY-MANSI  
AUTONOMOUS OKRUG – UGRA .....20

**T. N. Ugleva, V. G. Tarabrina, L. A. Alekseenko**  
ACID-BASE BALANCE AND GAS COMPOSITION  
OF THE UMBILICAL CORD BLOOD  
IN THE FULL-TERM NEWBORNS  
WITH A LOW APGAR SCORE .....32

**D. A. Abdulkhakova, R. A. Abdulkhakov**  
RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF ESOPHAGEAL  
AND GASTRIC DIVERTICULA.....40

**A. A. Kuznetsov, N. V. Klimova**  
POSSIBILITIES OF USING THE PROGRAM  
FOR DETECTING CLUSTERS OF MICROCALCIFICATIONS  
ON DIGITAL MAMMOGRAMS TO ADVANCE  
BREAST CANCER DIAGNOSIS .....46

**M. S. Saidov**  
POSSIBILITIES OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING  
IN DIAGNOSIS OF COMPLICATIONS IN PLACING  
BREAST SILICONE IMPLANTS .....51

#### Clinical Case

**L. D. Belotserkovtseva, E. N. Erchenko, A. K. Chebanu**  
CLINICAL CASE OF PENTALOGY OF CANTRELL  
ASSOCIATED WITH SKELETAL  
DYSPLASIA IN ONE OF THE FETUSES  
IN MULTIPLE PREGNANCY .....55

### LIFE SCIENCES

#### Review

**M. V. Perestoronina, O. V. Korpacheva, S. V. Palyanov**  
THE PROBLEM OF CORRECTION OF PATENT DUCTUS  
ARTERIOSUS: “NEW” PATHOGENETIC FACTORS .....60

## СОДЕРЖАНИЕ

### Оригинальное исследование

*Н. Ф. Кунешко, В. Т. Долгих,  
А. В. Еришов, С. А. Карпицкая*  
ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ  
НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ  
НА ФОНЕ АНТИФОСФОЛИПДНОГО СИНДРОМА .....68

### Экспериментальное исследование

*А. Б. Приймак, О. В. Корпачева,  
А. Н. Золотов, Е. И. Ключникова*  
ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ  
МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ  
РЕЦЕПТОРОВ НА СТРАТЕГИЮ АДАПТАЦИИ  
КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ  
В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ  
ПЕРИОДЕ УШИБА СЕРДЦА .....74

### Клинический случай

*Л. П. Смертина, А. А. Кабанов*  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОТУЛИНОТЕРАПИИ  
ПОСТУРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ  
ПАРКИНСОНА .....83

## CONTENTS

### Original Research

*N. F. Kuneszko, V. T. Dolgikh,  
A. V. Ershov, S. A. Karpitskaya*  
PLASMAPHERESIS EFFECT ON IMMUNOLOGICAL  
PARAMETERS IN PATIENTS  
WITH RECURRENT MISCARRIAGE  
ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME .....68

### Experimental Research

*A. B. Priymak, O. V. Korpacheva,  
A. N. Zolotov, E. I. Klyuchnikova*  
MINERALOCORTICOID RECEPTOR  
BLOCKADE AFFECTING THE ADAPTATION  
STRATEGY OF RATS WITH DIFFERENT  
STRESS RESISTANCE IN THE POST-  
TRAUMATIC PERIOD  
AFTER MYOCARDIAL CONTUSION .....74

### Clinical Case

*L. P. Smertina, A. A. Kabanov*  
THE EFFECTIVENESS OF BOTULINUM  
THERAPY FOR POSTURAL ABNORMALITY  
IN PARKINSON'S DISEASE .....83

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

Приветствую вас, дорогие наши читатели и авторы. Представляю очередной, уже 53-й со дня основания выпуск журнала.

Ценность человеческого капитала и прежде всего здоровье нашего народа всегда лежали в основе социальной политики, и их сохранение – важная задача и в современных непростых условиях. Как отметил Министр здравоохранения РФ Михаил Мурашко, «для того, чтобы система здравоохранения продолжала работать эффективно, важно максимально использовать и собственные ресурсы, и научный потенциал», поэтому роль научно-практического медицинского журнала в решении этих задач неопределима.

В статьях этого выпуска обсуждаются вопросы клинической и фундаментальной медицины. Раздел «Клиническая медицина» открывает обзорная статья об особенностях почечного повреждения в период пандемии коронавирусной инфекции с позиций доказательной медицины (Сургут). Продолжает рубрику публикация коллег из города Кирова о влиянии социально-бытовых факторов риска на возникновение осложнений беременности и родов. Далее представлены материалы об исходах беременности и особенностях течения инфекции COVID-19 у пациенток западной медицинской зоны Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и их коллег педиатров с анализом взаимосвязи кислотно-щелочного баланса и газового состава пуповинной крови и низкой оценки состояния новорожденного по шкале Апгар (Ханты-Мансийск). Продолжают рубрику три публикации, посвященные вопросам диагностики и оценки качества лечения при применении лучевых методов: рентгенодиагностики дивертикулов пищевода и желудка (Казань); диагностики рака молочной железы с использованием программы поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах (Сургут); возможности МРТ при осложнениях имплантации грудных силиконовых имплантатов (Душанбе, Республика Таджикистан). Завершает раздел описание коллегами акушерами-гинекологами интересного клинического случая пентады Кантрелла в сочетании со скелетной дисплазией у одного из плодов при многоплодной беременности (Сургут).

В разделе «Медико-биологические науки» представлен обзор литературы, посвященный поиску «новых» патогенетических факторов при коррекции



открытого артериального протока (Омск). В оригинальном исследовании ученых из Москвы доказано влияние плазмафереза на иммунологические показатели у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Коллеги из Омска продолжают серию публикаций экспериментальных исследований о влиянии блокады минералокортикоидных рецепторов на стратегию стрессоустойчивости при ушибе сердца. Завершает номер описание сложного клинического случая эффективности ботулинотерапии при болезни Паркинсона (Сургут).

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

**Л. В. Коваленко,**  
главный редактор журнала «Вестник СурГУ. Медицина»,  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая  
кафедрой патофизиологии и общей патологии,  
директор Медицинского института,  
БУ ВО «Сургутский государственный университет»

# ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Екатерина Александровна Сундукова<sup>1</sup>, Ольга Леонидовна Арямкина<sup>2✉</sup>

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

<sup>2</sup>Центральная больница Малоярославецкого района, Малоярославец, Россия

<sup>1</sup>Dr.Sundukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1580-5162>

<sup>2</sup>arjam56@mail.ru ✉, <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>

**Аннотация.** Цель – оценить особенности почечного повреждения у коморбидных больных с коронавирусной инфекцией. **Материалы и методы.** Проведен обзор данных научной литературы по вопросам патогенеза, течения, исходов и прогноза COVID-19, в том числе обзоры рандомизированных контролируемых клинических исследований. **Результаты.** COVID-19 – это тяжелое заболевание, усугубляющее или вызывающее de novo патологию почек. Почки – таргетный орган для новой инфекции. Коморбидные пациенты являются группой высокого риска неблагоприятного исхода COVID-19.

**Ключевые слова:** Ковид-19, патогенез, патология почек, коморбидность

**Шифр специальности:** 3.1.18. Внутренние болезни.

3.3.3. Патологическая физиология.

**Для цитирования:** Сундукова Е. А., Арямкина О. Л. Особенности почечного повреждения у коморбидных больных в период пандемии коронавирусной инфекции // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 8–13. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-8-13.

## ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция Coronavirus disease (COVID-19) – проблема глобального характера, унесшая за 2 года жизни 6,33 млн человек населения планеты. Власти Китая 31 декабря 2019 г. объявили эпидемию новой инфекции, главным очагом вспышки которой стал город Ухань (провинция Хубэй). Было установлено, что возбудителем заболевания является РНК-геномный вирус рода Betacoronavirus семейства Coronaviridae. Коронавирус получил название «Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2» (SARS-CoV-2) из-за сходства (~ 80 %) с SARS-CoV, который вызывал пневмонию, быстро прогрессирующую до острого респираторного дистресс-синдрома, и высокую летальность в 2002–2003 гг. [1].

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила пандемию этой новой коронавирусной инфекции. Известно, что COVID-19 вызывается новым типом вируса, к которому у современного человека еще не сформировался приобретенный иммунитет, что делает восприимчивыми к данной инфекции людей всех возрастных категорий. Новая коронавирусная инфекция вызвала стремительный рост заболеваемости и высокой смертности во всем мире, в том числе в России. В мире выявлено 538 млн случаев заболевания данным вирусом, в России – 18,1 млн случаев. По данным Росстата, за 2021 г. в структуре смертности сегодня эта коронавирусная инфекция занимает третье место, уступая болезням системы кровообращения и злокачественным новообразованиям. Исследователи предполагали, что COVID-19 является респираторной инфекцией, вызывающей прогрессирующую

дыхательную недостаточность. При дальнейшем изучении вируса было установлено, что входными воротами возбудителя являются эпителий верхних дыхательных путей, эпителиоциты желудка и кишечника. Вирус поражает клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2) [2]. Внелегочные проявления COVID-19 объясняются наличием рецепторов ACE2 на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы, эндотелия.

В связи с наличием белков ACE2 и дипептидилпептидазы-4 почки обладают высокой уязвимостью к коронавирусной инфекции [3]. Это подтверждается выделением вируса SARS-CoV-2 в лаборатории Гуанчжоу из образцов мочи пациентов. По данным Института здоровья Италии, хроническая болезнь почек (ХБП) была выявлена у 23,1 % больных, умерших от коронавирусной инфекции. D. Battlе и соавт. выявили, что у коморбидных больных высокого риска острое почечное повреждение (ОПП) развилось в 60 % случаев [4]. Таким образом, коронавирус у пациентов с дисфункцией почек приводит к развитию неблагоприятных исходов. Почечное повреждение в настоящее время рассматривается как фактор осложненного течения COVID-19.

Y. Cheng и соавт. [5] показали, что при обследовании 701 пациента с COVID-19 в 13 % случаев была выявлена ХБП со статистически значимой взаимосвязью



зью между почечным повреждением и значительным ухудшением прогноза болезни и ее исходов. Установлено, что сопутствующая патология отягощает течение коронавирусной инфекции [6]. Сочетание двух или более хронических заболеваний повышает патогенное воздействие вируса SARS-CoV-2 на организм человека, в результате чего активизируется хроническая патология и развиваются осложнения. Так, по данным Международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)», у 4 751 коморбидных или полиморбидных пациентов старше 60 лет, госпитализированных с COVID-19, летальность возросла в 4,5 раза во всех возрастных группах [7]. Таким образом, пациенты с коморбидной патологией являются наиболее уязвимой группой больных с высоким риском неблагоприятных исходов. В этой связи изучение вопросов клиники, течения и исходов новой коронавирусной инфекции во всем многообразии сочетаний и проявлений на всех стадиях ее течения – острой, лонг-ковида и постковидного синдрома чрезвычайно актуально, а оценка взаимовлияния патологии почек при инфекции SARS-CoV-2 требует дальнейших исследований.

**Цель** – анализ особенностей повреждения почек у коморбидных пациентов с COVID-19.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были изучены доступные отечественные и иностранные источники научной литературы по вопросам патогенеза, течения, исходов и прогноза новой коронавирусной инфекции COVID-19 и поражения почек в базах данных eLIBRARY, PubMed, UpToDate. Проанализированы обзоры рандомизированных контролируемых клинических исследований. Настоящая работа проводится по плану научно-исследовательской работы кафедры внутренних болезней Меди-

цинского института Сургутского государственного университета по утвержденной инициативной теме «Предикторы генеза развития, течения и исходов хронических и коморбидно протекающих соматических заболеваний» (рег. 24.06.2019 в ЕГИСУ НИОКТР, № АА-АА-А19-119062490051-6).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучая все аспекты клиники, течения и исходов новой коронавирусной инфекции, ученые всего мира разрабатывают методы ее лечения и профилактики. В этой связи изучаются предикторы ее неблагоприятного течения и исходов, в том числе взаимосвязи инфекции SARS-CoV-2 с соматической патологией. Открытыми остаются множество вопросов, в связи с чем механизмы повреждения почек при COVID-19 продолжают исследоваться. Потенциальными вариантами вовлечения почек в клиническую картину заболевания могут являться «цитокиновый шторм», перекрестные органые повреждения и системные воспалительные эффекты. Е. С. Столяревич и соавт. в 2020 г. исследовали клинко-морфологические признаки почечного повреждения почек у 220 взрослых пациентов, умерших в результате инфицирования COVID-19. Установлена различная степень повреждения почек вплоть до развития острой почечной недостаточности [8]. О. В. Зайратьян и соавт. описали гипоксические, метаболические и ишемические повреждения почечной ткани при патологоанатомическом вскрытии [9]. По данным Х. Зои и соавт., причиной ОПП у более чем у половины больных было острое повреждение канальцевого эпителия, венозное полнокровие органа, тромботическая микроангиопатия [10]. При аутопсии отмечался коллапс, гипертрофия нефронов; дистрофические изменения тубулярного аппарата, некроз эпителиоцитов. В просвете клубочка обнаруживались белковые массы, в просвете артериолы – фибрин. Отмечался склероз

#### Review article

## FEATURES OF KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH COMORBIDITIES DURING CORONAVIRUS PANDEMIC

Ekaterina A. Sundukova<sup>1</sup>, Olga L. Aryamkina<sup>2</sup>✉

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

<sup>2</sup> Maloyaroslavets Central Hospital, Maloyaroslavets, Russia

<sup>1</sup> Dr.Sundukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1580-5162>

<sup>2</sup> arjam56@mail.ru✉, <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>

**Abstract.** The study aims to evaluate characteristics of kidney injury in COVID-19 patients with comorbidities. **Materials and methods.** Literature on the topic of pathogenesis, course, outcome, and prognosis of COVID-19 as well as randomized controlled clinical trials were reviewed. **Results.** COVID-19 is a severe disease that can worsen or cause kidney injury de novo. Kidney is the primary target organ for novel infection. Patients with comorbidities are also at higher risk for adverse COVID-19 outcomes.

**Keywords:** COVID-19, pathogenesis, kidney injury, comorbidity

**Code:** 3.1.18. Internal Diseases.  
3.3.3. Pathophysiology.

**For citation:** Sundukova E. A., Aryamkina O. L. Features of Kidney Injury in Patients with Comorbidities during Coronavirus Pandemic // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No 3 (53). P. 8–13. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-8-13.

и гиалиноз стенок артерий и артериол, их полнокровие со сладжами и лизисом эритроцитов. В качестве одного из объяснений развития мочевого синдрома рассматривается возможное повреждение подоцитов, почечных канальцев и интерстиция. Это объясняется обнаружением вирусной РНК в ткани почек и моче, а также развитием коллабирующего фокального сегментарного гломерулосклероза и острым тубулонефрозом при тяжелом течении коронавирусной инфекции [10].

Доказано, что в почках фермент ACE2 экспрессируется в наибольшей степени (~ 82 %) на эпителии проксимальных канальцев, меньше – на вставочных клетках собирательных трубочек, в эпителии дистальных канальцев, гломерулярных париетальных клетках и подоцитах [11]. Коронавирус связывается с ACE2 на подоцитах, проникает в клетки, в канальцевую жидкость и далее в клетки проксимальных канальцев. Для инвазии в клетку-мишень SARS-CoV-2 используют ACE2, противодействующий вазоконстрикторным, пролиферативным и фиброзирующим эффектам AT2, генерированным ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ). Вирус может связываться с ACE2 и через спайковый гликопротеин, экспрессируемый на вирусной оболочке.

J. B. Cohen и соавт. в первые месяцы пандемии COVID-19 опубликовали исследование о возможном негативном фармакологическом воздействии препаратов ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) на тяжесть коронавирусной инфекции [12]. В последующем были доказаны защитные эффекты блокады ACE2 в отношении эндотелия легких, почек, сердца. А отмена терапии иАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина-II не облегчала тяжесть течения COVID-19.

После проникновения в альвеолярные клетки вирус реплицирует путем эндогенного транскрипционного механизма, распространяясь по всем органам. Почки обладают высокой уязвимостью к коронавирусной инфекции в связи с экспрессией ACE2 на эпителии проксимальных канальцев (~ 82 %), на вставочных клетках собирательных трубочек, эпителии дистальных канальцев, гломерулярных париетальных клетках и подоцитах. При исследовании аутопсийного материала почек пациентов, умерших от COVID-19, в 60 % случаев обнаружили присутствие в них РНК SARS-CoV-2. При ОПП РНК вируса определялась чаще. Таким образом, наблюдается корреляция между экстра-респираторным, в частности почечным тропизмом SARS-CoV-2 и тяжестью течения COVID-19. Полагают, что поражение почек при COVID-19 обусловлено нефротропным и цитопатическим эффектом вируса на канальцевый эпителий параллельно с легочным [13]. При тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 выявлены признаки проксимальной канальцевой дисфункции, которой на структурном уровне соответствовал острый тубулонефроз с потерей щеточной каймы и значительным снижением в ней экспрессии мегалина. При трансмиссионной электронной микроскопии в эндоплазматическом ретикулуме проксимальных канальцев были выявлены частицы, напоминающие коронавирус, что может свидетельствовать о прямой паренхиматозной инфекции эпителия канальцев и подоцитов. Септические осложнения вызывают гемодинамические нарушения, усиливающие острый тубулонефроз как морфологический субстрат ОПП. В клетках почечных каналь-

цев выявляются цитокины: интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), интерлейкины (ИЛ-21, -8, -6, -1), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), количество которых увеличивается наряду с лимфопенией, обусловленной абсолютным уменьшением числа Т-лимфоцитов CD4 и CD8 [14]. Исследование ткани почек, полученной при аутопсии пациентов с нарушением функции почек, показало присутствие массы макрофагов в тубулоинтерстиции, а при иммунофлуоресценции обнаружены депозиты C5b-9 фрагмента комплемента на апикальной щеточной кайме канальцевых эпителиальных клеток. Это доказывает прямое повреждающее действие провоспалительных цитокинов наряду с активацией системы комплемента. В результате развивается тканевой фиброз и апоптоз канальцевого эпителия, микроангиопатия.

Сочетание процессов тромбообразования и иммунного ответа является защитным механизмом, способным ограничить распространение и элиминацию патогенов в кровеносном русле. Нейтрофилы играют центральную роль, запуская высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек, усиливающих тромбоз сосудов почек и привлечение в очаг воспаления клеток врожденного и адаптивного иммунитета [15]. Повышение активности тромбоцитов при коронавирусной инфекции запускает и поддерживает внутренний и внешний пути коагуляции, развивает синергизм их взаимодействия с нейтрофилами и потенцирует тромбообразование [16]. Белки системы комплемента вызывают массивный тромбоз почечных сосудов, что приводит к повреждению эндотелия. Развивается иммунотромбоз, являющийся одним из важнейших звеньев патогенеза COVID-19, что приводит к развитию тромботических осложнений. В результате формируется легочно-почечное взаимодействие – воспалительная реакция в легких дополнительно повреждает почку, а повреждение почечного эпителия усугубляет легочный процесс. Кроме того, локальный воспалительный ответ усугубляет ОПП и инициирует повреждение других органов. Гиперкоагуляционный синдром и диссеминированное внутрисосудистое свертывание с тромбозом мелких сосудов и инфарктом легких ухудшают течение коронавирусной инфекции. Показано, что повышение уровня D-димера и тромбоцитопения являются предикторами неблагоприятного исхода инфекционного заболевания [17]. Описана микроангиопатия с развитием инфаркта селезенки и почки. В другом морфологическом исследовании ткани почек на аутопсийном материале умерших больных продемонстрирован рабдомиолиз [18], являющийся следствием цитотоксического действия SARS-CoV-2 на мышцы, гипоксии тканей из-за гипервентиляции, побочного действия лекарств. Миоглобин, поступающий в кровоток при рабдомиолизе, обтурирует почечные канальцы, оказывает прямое токсическое действие на канальцевый эпителий, что приводит к острому некрозу канальцев. Результаты многоцентровых исследований, проведенных в Китае, Великобритании, Нью-Йорке подтверждают тубулярный некроз различной степени (62 %), фокально-сегментарный гломерулосклероз, а также COVID-ассоциированную нефропатию (COVAN). Описаны единичные случаи коллабирующего фокально-носегментарного гломерулосклероза, особенно часто наблюдаемого у носителей гена APO11, распространенного среди афроамериканских пациентов [19]. Механизм подоцитопатии неясен, однако многие авторы считают, что важную роль играет здесь «цитокиновый

штурм». Клинически этот вариант отличается быстрым прогрессированием, нефротическим уровнем протеинурии, азотемией с трансформацией в терминальную стадию почечной недостаточности. О поражении почек при SARS-CoV-2 свидетельствовали изменения в анализах мочи в виде протеинурии (43,9 %), гематурии (26,7 %) [20]. Отсутствие закономерности развития дисфункции почек требует регулярного контроля мочевого синдрома, определения уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) либо суточного прироста креатинина и диуреза.

Во время пандемии коронавирусной инфекции отдельного внимания заслуживают пациенты, имеющие в анамнезе ХБП. Больные с додиализными стадиями в 5 раз чаще заражаются вирусными инфекциями в связи с более низким уровнем лимфоцитов, а количество CD4 и CD8 Т-лимфоцитов обратно пропорционально уровням мочевины и креатинина сыворотки крови [21]. С другой стороны, SARS-CoV-2 может стать причиной развития почечного повреждения у пациентов и без предшествующей дисфункции почек.

Y. Cheng и соавт. по материалам наблюдений 701 больного описали, что 13 % госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов имели ХБП в анамнезе, признаки поражения почек *de novo* при поступлении определялись более чем у 40 % больных. У 43,9 % больных выявлялась протеинурия, у 26,7 % – гематурия, у 13 % СКФ была ниже 60 мл/мин, и в 5,1 % случаев за время госпитализации развилось ОПП. При этом определялась статистически значимая связь между перечисленными параметрами и риском смерти [22].

Отдельного внимания заслуживают пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, получающие заместительную почечную терапию. Согласно данным исследований, клинические проявления инфекции COVID-19 в общей популяции и у пациентов на гемодиализе (ГД) не различаются, однако отмечаются различия в соотношении легкого и тяжелого вариантов течения болезни. У значительного числа пациентов наблюдается тяжелое течение COVID-19, что приводит к высокой летальности. Так, по данным регистра Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA), она составляет 20 % у больных на ГД. В то же время в общеевропейской аналогичной возрастной группе этот показатель равен в среднем 11,7 %. По данным других авторов, эта цифра варьирует в диапазоне от 21 до 41 %, чаще составляя около 25–30 % [23–26].

Особенностями течения коронавирусной инфекции у диализ-зависимых пациентов является диализ-индуцированная ишемия и изменения гомеостаза, что повышает восприимчивость как к прямым (нейроинвазивность SARS-CoV-2), так и к косвенным (окислительный стресс, гипоксия и ишемия) неврологическим эффектам [23, 24]. Так, было описано изменение психического состояния диализных пациентов в 25 % случаев [25]. Кроме того, в этой популяции преобладают пациенты зрелого и преклонного возраста с высоким индексом коморбидности, что является независимым предиктором неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции [26].

В результате патологоанатомического исследования 80 умерших в Гамбурге (Германия) от COVID-19 пациентов установлено, что в 78 случаях были выявлены сопутствующие заболевания: патология сердечно-сосудистой (ишемическая болезнь сердца) и централь-

ной нервной системы, заболевания легких, болезни почек и сахарный диабет (СД) [27], что согласуется с данными других независимых исследований.

Установлена патогенетическая связь в сочетании ряда коморбидных заболеваний. Так, артериальная гипертензия (АГ) часто сочетается с СД 2-го типа и ожирением, что формирует метаболически ассоциированную коморбидность. По данным ретроспективного анализа, у пациентов с COVID-19, страдающих СД 2-го типа, выявлена более высокая распространенность АГ (56,9 % против 28,8 %), патологии сердечно-сосудистой системы (20,9 % против 11,1 %) и цереброваскулярных заболеваний (7,8 % против 1,3 %), чем у пациентов без СД 2-го типа [28].

Важно отметить, что СД, сердечно-сосудистые заболевания и ожирение являются основными факторами риска госпитализации пациентов с коронавирусной инфекцией, в том числе в отделение интенсивной терапии, и смертности. Так, исследователями в США было установлено увеличение числа госпитализаций в стационар и в отделение интенсивной терапии пациентов с сопутствующими заболеваниями в 6 и 5 раз соответственно, при этом количество смертей у пациентов с предшествующей патологией превышало этот показатель у лиц без хронических заболеваний в анамнезе в 12 раз. Необходимо подчеркнуть, что именно у коморбидных пациентов с двумя или более сопутствующими заболеваниями в анамнезе значительно возрастают риски тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19 [29]. Отмечается высокая распространенность коморбидных заболеваний среди умерших пациентов: 74 % пациентов, умерших от COVID-19 в Италии, имели два и более хронических заболевания [30].

Определенный интерес представляет действие вируса на органы мочевыводящей системы, о чем на сегодняшний день имеется не очень много сведений. Симбиоз между различными микроорганизмами и SARS-CoV-2 урогенитального тракта представляет собой серьезную проблему, так как увеличивает число неблагоприятных исходов. L. E. Lamb, N. Dhar и соавт. описали у пациентов с COVID-19 дизурию, поллакиюрию (более 13 эпизодов за 24 часа) и никтuriю (более 4 эпизодов за ночь) [31]. При этом только у части пациентов бактериурия была подтверждена лабораторно, а в анамнезе инфекция мочевыводящих путей не упоминалась, но у всех больных были повышены провоспалительные цитокины в моче.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новая коронавирусная инфекция – это тяжелое заболевание, усугубляющее или вызывающее *de novo* патологию почек. Почки – таргетный орган для COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 прямо или косвенно воздействует на клубочки и канальцы почек, вызывая почечное повреждение. Повреждение паренхимы почек должно быть предметом повышенного внимания терапевтов и нефрологов. Вопрос о раннем выявлении и интерпретации мочевого синдрома остается открытым. Необходимо определение биомаркеров раннего повреждения почек при COVID-19 с целью своевременного назначения комплексной таргетной терапии.

Ведение коморбидных пациентов в условиях пандемии COVID-19 является сложной задачей, требующей мультидисциплинарного подхода и дальнейшего изучения. Артериальная гипертензия и сахарный ди-

абет – неблагоприятные факторы, способствующие тяжелому течению коронавирусной инфекции с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, септического шока и полиорганной недостаточности [32]. Клинические рекомендации по ведению больных с COVID-19 не содержат алгоритм лечения коморбидных пациентов. Таким образом, поражение почек у коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией

требует дальнейших масштабных исследований с целью разработки новых эффективных методов профилактики и оптимальных схем терапии.

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Белевич С. Б., Белевич С. С. Комплексный механизм развития COVID-19 // Сеченовский вестник. 2020. Т. 11, № 2. С. 50–61.
2. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R. S., Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus // J Virol. 2020. Vol. 94, No. 7. P. e00127-20.
3. Qi F., Qiang S., Zhang S., Zhang Z. Single Cell RNA Sequencing of 13 Human Tissues Identify Cell Types and Receptors of Human Coronaviruses // Biochem Biophys Res Comm. 2020. Vol. 526, Is. 1. P. 135–140.
4. Battle D., Soler M. J., Sparks M. A. et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology // J Am Soc Nephrol. 2020. Vol. 31, Is. 7. P. 1380–1383.
5. Томилина Н. А. Covid-19: связь с патологией почек: обзор литературы // Нефрология и диализ. 2021. Т. 23, № 2. С. 147–159.
6. 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.
7. Арутюнов Г. П. и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 4. С. 4470.
8. Столяревич Е. С. Поражение почек при COVID-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от COVID-19 // Нефрология и диализ. 2020. Т. 22. Спецвып. С. 46–55.
9. Зайратьянц О. В. и др. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий // Судебная медицина. 2020. Т. 6, № 4. С. 10–23.
10. Zou X., Chen K., Zoou J. et al. Single-Cell RNA-seq Data Analysis on the Receptor ACE2 Expression Reveals the Potential Risk of Different Human Organs Vulnerable to 2019-nCoV Infection // Front Med. 2020. Vol. 14, Is. 2. P. 185–192.
11. Gagliardi I., Patella G., Michael A. et al. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice // J Clin Med. 2020. Vol. 9, Is. 8. P. 2506.
12. Cohen J. B., South A. M., Shaltout H. A., Sinclair M. R., Sparks M. A. et al. Renin-Angiotensin System Blockade in the COVID-19 Pandemic // Clin Kidney J. 2021. Vol. 14, Is. Supplement\_1. P. i48–i59.
13. Xiao L., Sakagami H., Miwa N. ACE2: The Key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? // Viruses. 2020. Vol. 12, Is. 5. P. 491.
14. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19 // J Pharm Anal. 2020. Vol. 10, Is. 2. P. 102–108.
15. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an Intravascular Effector of Innate Immunity // Nat Rev Immunol. 2013. Vol. 13, Is. 1. P. 34–45.
16. Jayarangaiah A., Kariyanna P. T., Chen X., Jayarangaiah A., Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response // Clin Appl Thromb Hemost. 2020. Vol. 26. DOI 10.1177/1076029620943293.
17. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia // J Thromb Haemost. 2020. Vol. 18, Is. 5. P. 844–847.

## REFERENCES

1. Bolevich S. B., Bolevich S. S. Complex Mechanism of COVID-19 Development // Sechenov Medical Journal. 2020. Vol. 11, No. 2. P. 50–61. (In Russian).
2. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R. S., Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus // J Virol. 2020. Vol. 94, No. 7. P. e00127-20.
3. Qi F., Qiang S., Zhang S., Zhang Z. Single Cell RNA Sequencing of 13 Human Tissues Identify Cell Types and Receptors of Human Coronaviruses // Biochem Biophys Res Comm. 2020. Vol. 526, Is. 1. P. 135–140.
4. Battle D., Soler M. J., Sparks M. A. et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology // J Am Soc Nephrol. 2020. Vol. 31, Is. 7. P. 1380–1383.
5. Tomilina N. A. COVID-19: Relationship with Kidney Diseases. Literature Review // Nephrology and Dialysis. 2021. Vol. 23, No. 2. P. 147–159. (In Russian).
6. 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.
7. Arutyunov G. P. et al. International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): Analysis of Predictors of Short-Term Adverse Outcomes in COVID-19 // Russian Journal of Cardiology. 2021. Vol. 26, No. 4. P. 4470. (In Russian).
8. Stolyarevich E. S. et al. Kidney Damage in COVID-19: Clinical and Morphological Manifestations of Renal Pathology in 220 Patients Died from COVID-19 // Nephrology and Dialysis. 2020. Vol. 22. Special Issue. P. 46–55. (In Russian).
9. Zairatyants O. V. et al. Covid-19 Pathology: Experience of 2000 Autopsies // Russian Journal of Forensic Medicine. 2020. Vol. 6, No. 4. P. 10–23. (In Russian).
10. Zou X., Chen K., Zoou J. et al. Single-Cell RNA-seq Data Analysis on the Receptor ACE2 Expression Reveals the Potential Risk of Different Human Organs Vulnerable to 2019-nCoV Infection // Front Med. 2020. Vol. 14, Is. 2. P. 185–192.
11. Gagliardi I., Patella G., Michael A. et al. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice // J Clin Med. 2020. Vol. 9, Is. 8. P. 2506.
12. Cohen J. B., South A. M., Shaltout H. A., Sinclair M. R., Sparks M. A. et al. Renin-Angiotensin System Blockade in the COVID-19 Pandemic // Clin Kidney J. 2021. Vol. 14, Is. Supplement\_1. P. i48–i59.
13. Xiao L., Sakagami H., Miwa N. ACE2: The Key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? // Viruses. 2020. Vol. 12, Is. 5. P. 491.
14. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19 // J Pharm Anal. 2020. Vol. 10, Is. 2. P. 102–108.
15. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an Intravascular Effector of Innate Immunity // Nat Rev Immunol. 2013. Vol. 13, Is. 1. P. 34–45.
16. Jayarangaiah A., Kariyanna P. T., Chen X., Jayarangaiah A., Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response // Clin Appl Thromb Hemost. 2020. Vol. 26. DOI 10.1177/1076029620943293.

18. Su H., Yang M., Wan C. et al. Renal Histopathological Analysis of 26 Postmortem Findings of Patients with COVID-19 in China // *Kidney Int.* 2020. Vol. 98, Is. 1. P. 219–227.
19. Hoilat G. J., Das G., Shahnawaz M., Shanley P., Bukhari S. H. COVID-19 Induced Collapsing Glomerulopathy and Role of APOL1 // *QJM.* 2020. Vol. 114, Is. 4. P. 263–264.
20. Kissling S., Rotman S., Gerber C. et al. Collapsing Glomerulopathy in a COVID-19 Patient // *Kidney Int.* 2020. Vol. 98, Is. 1. P. 228–231.
21. Narayanan M. The Many Faces of Infection in CKD: Evolving Paradigms, Insights, and Novel Therapies // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019. Vol. 26, Is. 1. P. 5–7.
22. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney Disease Is Associated with In-Hospital Death of Patients with COVID-19 // *Kidney Int.* 2020. Vol. 97, Is. 5. P. 829–838.
23. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-Analysis // *JAMA.* 2020. Vol. 324, Is. 13. P. 1330–1341.
24. Wu J., Li J., Zhu G. et al. Clinical Features of Maintenance Hemodialysis Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020. Vol. 15, Is. 8. P. 1139–1145.
25. Nuzzo D., Picone P. Potential Neurological Effects of Severe COVID-19 Infection // *Neurosci Res.* 2020. Vol. 158. P. 1–5.
26. Зубкин М. Л. и др. Новая коронавирусная инфекция и гемодиализ: течение и предикторы неблагоприятного исхода // *Нефрология и диализ.* 2021. Т. 23, № 4. С. 489–498.
27. Edler C., Schroder A. S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 Infection – An Autopsy Study of the First Consecutive 80 Cases in Hamburg, Germany // *International Journal of Legal Medicine.* 2020. Vol. 134, Is. 4. P. 1275–1284.
28. Barron E., Bakhai C., Kar P. et al. Associations of Type 1 and Type 2 Diabetes with COVID-19-Related Mortality in England: A Whole-Population Study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020. Vol. 8, Is. 10. P. 813–822.
29. Cheng S., Zhao Y., Wang F. et al. Comorbidities' Potential Impacts on Severe and Non-Severe Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Medicine (Baltimore).* 2021. Vol. 100, Is. 12. P. E24971.
30. Onder G. et al. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy // *J Am Med Assoc.* 2020. Vol. 323, No. 18. P. 1775–1776.
31. Pati S., Mahapatra P., Kanungo S., Uddin A., Sahoo K. C. Managing Multimorbidity (Multiple Chronic Diseases) Amid COVID-19 Pandemic: A Community Based Study from Odisha, India // *Front Public Health.* 2021. Vol. 8. P. 584408.
32. Nanda S., Toussaint L., Vincent A. et al. A Midwest COVID-19 Cohort for the Evaluation of Multimorbidity and Adverse Outcomes from COVID-19 // *J Prim Care Community Health.* 2021. Vol. 12. DOI 10.1177/21501327211010991.
17. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia // *J Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18, Is. 5. P. 844–847.
18. Su H., Yang M., Wan C. et al. Renal Histopathological Analysis of 26 Postmortem Findings of Patients with COVID-19 in China // *Kidney Int.* 2020. Vol. 98, Is. 1. P. 219–227.
19. Hoilat G. J., Das G., Shahnawaz M., Shanley P., Bukhari S. H. COVID-19 Induced Collapsing Glomerulopathy and Role of APOL1 // *QJM.* 2020. Vol. 114, Is. 4. P. 263–264.
20. Kissling S., Rotman S., Gerber C. et al. Collapsing Glomerulopathy in a COVID-19 Patient // *Kidney Int.* 2020. Vol. 98, Is. 1. P. 228–231.
21. Narayanan M. The Many Faces of Infection in CKD: Evolving Paradigms, Insights, and Novel Therapies // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019. Vol. 26, Is. 1. P. 5–7.
22. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney Disease Is Associated with In-Hospital Death of Patients with COVID-19 // *Kidney Int.* 2020. Vol. 97, Is. 5. P. 829–838.
23. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-Analysis // *JAMA.* 2020. Vol. 324, Is. 13. P. 1330–1341.
24. Wu J., Li J., Zhu G. et al. Clinical Features of Maintenance Hemodialysis Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020. Vol. 15, Is. 8. P. 1139–1145.
25. Nuzzo D., Picone P. Potential Neurological Effects of Severe COVID-19 Infection // *Neurosci Res.* 2020. Vol. 158. P. 1–5.
26. Zubkin M. L. et al. Novel Coronavirus Infection and Hemodialysis: Course and Predictors of Unfavorable Outcome // *Nephrology and Dialysis.* 2021. Vol. 23, No. 4. P. 489–498. (In Russian).
27. Edler C., Schroder A. S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 Infection – An Autopsy Study of the First Consecutive 80 Cases in Hamburg, Germany // *International Journal of Legal Medicine.* 2020. Vol. 134, Is. 4. P. 1275–1284.
28. Barron E., Bakhai C., Kar P. et al. Associations of Type 1 and Type 2 Diabetes with COVID-19-Related Mortality in England: A Whole-Population Study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020. Vol. 8, Is. 10. P. 813–822.
29. Cheng S., Zhao Y., Wang F. et al. Comorbidities' Potential Impacts on Severe and Non-Severe Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Medicine (Baltimore).* 2021. Vol. 100, Is. 12. P. E24971.
30. Onder G. et al. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy // *J Am Med Assoc.* 2020. Vol. 323, No. 18. P. 1775–1776.
31. Pati S., Mahapatra P., Kanungo S., Uddin A., Sahoo K. C. Managing Multimorbidity (Multiple Chronic Diseases) Amid COVID-19 Pandemic: A Community Based Study from Odisha, India // *Front Public Health.* 2021. Vol. 8. P. 584408.
32. Nanda S., Toussaint L., Vincent A. et al. A Midwest COVID-19 Cohort for the Evaluation of Multimorbidity and Adverse Outcomes from COVID-19 // *J Prim Care Community Health.* 2021. Vol. 12. DOI 10.1177/21501327211010991.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****Е. А. Сундукова** – врач-нефролог высшей категории.**О. Л. Арямкина** – доктор медицинских наук, профессор.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****E. A. Sundukova** – Highest Category Nephrologist.**O. L. Aryamkina** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

# ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-БЫТОВЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЗДОРОВЫХ И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

Роман Юрьевич Лагоша<sup>1</sup>, Сергей Афанасьевич Дворянский<sup>2</sup>✉

Дарья Игоревна Емельянова<sup>3</sup>

<sup>1, 2, 3</sup>Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия

<sup>1</sup>gdz.43@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7019-3010>

<sup>2</sup>dvorsa@mail.ru✉, <https://orcid.org/0000-0002-5632-0447>

<sup>3</sup>Emelyanova.Darja@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0654-5736>

**Аннотация.** Цель – на основании проведенного клинико-эпидемиологического исследования социально-бытовых факторов риска осложнений гестационного процесса и исходов родов у здоровых и практически здоровых женщин определить основные факторы риска, выявить частоту и распространенность осложнений у этой категории женщин и сравнить их с данными по Кировской области. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование 692 здоровых и практически здоровых беременных женщин, вставших на учёт по поводу беременности в женские консультации города Кирова в период с 01.10.2016 по 30.09.2017. **Результаты.** Согласно полученным данным, у здоровых и практически здоровых женщин распространенность ряда осложнений беременности и родов соответствовала показателям по Кировской области.

**Ключевые слова:** физиологическая беременность, социально-бытовые факторы риска, осложнения беременности, исходы родов

**Шифр специальности:** 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Для цитирования:** Лагоша Р. Ю., Дворянский С. А., Емельянова Д. И. Влияние социально-бытовых факторов риска на возникновение осложнений беременности и родов у здоровых и практически здоровых женщин // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 14–19. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-14-19.

## ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации для определения степени риска акушерских осложнений используется шкала оценки перинатальных факторов, которая учитывает индивидуальные особенности анамнеза, течения беременности и родов. Социально-бытовые факторы риска (СБФР) играют важную роль в формировании осложнений гестационного процесса и исходов родов, однако в данной шкале они представлены недостаточно. В настоящее время имеются сведения, указывающие на необходимость выявления и изучения новых факторов риска развития осложнений беременности и родов [1].

Течение беременности после 35 лет сопряжено с большим количеством акушерских осложнений. В их числе гестационный сахарный диабет, предлежание и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, артериальная гипертензия и преэклампсия [2–4], к группе риска развития быстрых и стремительных родов относятся пациентки старшего репродуктивного возраста от 30 лет [5].

При опросе и анализе историй родов 1 236 женщин г. Красноярск было выявлено, что беременность протекала без осложнений только у 317 (25,6 %) [6].

Обследование 1 016 беременных, рожениц и родильниц, проживающих в условиях Кольского Заполярья, показало, что во II–III триместрах высокий риск

невынашивания (37,89 %), артериальная гипертензия (27,37 %), преэклампсия средней (7,37 %) и тяжелой (2,11 %) степени наблюдались у женщин, работающих на комбинате с вредными условиями труда. У пациенток с низким социально-экономическим статусом в структуре осложнений беременности преобладали железодефицитная анемия, инфекции мочевыводящих путей, плацентарная недостаточность и задержка развития плода [7].

Исследование иранских ученых доказало, что ведущими факторами риска низкой массы плода при рождении оказались женский пол плода (OR: 1,41;  $p < 0,001$ ), возраст беременной менее 18 лет (OR: 1,26;  $p = 0,012$ ) и старше 35 лет (OR: 1,21;  $p = 0,001$ ), неграмотность матерей (OR: 1,91;  $p < 0,001$ ), проживание в сельской местности (OR: 1,19;  $p < 0,001$ ) [8]. Анализ социально-гигиенических и социально-экономических характеристик условий жизни женщин с диагнозом «привычное невынашивание» показал, что вредные привычки, несоблюдение личной гигиены, нарушение режима труда и отдыха являются важными факторами риска развития данной патологии [9–11].

Особенности рациона питания воздействуют на течение беременности и исходы родов [12, 13]. Полиненасыщенные жирные кислоты влияют на снижение риска преждевременных родов, тромбозов, малово-

дия [14], флавоноиды, теобромин и метилксантин, содержащиеся в шоколаде, достоверно влияют на снижение уровня артериального давления и риска преэклампсии [15].

В работе О. Ю. Сычевой [16] была дана социальная характеристика беременных с различными отклонениями в массе тела. Женщины с дефицитом массы тела были преимущественно первобеременными (52,7 %), первородящими (72,7 %), жительницами города (61,8 %), каждая пятая курила до и во время беременности (20,0 %). При наличии низкого индекса массы тела (ИМТ) у беременных отмечалась высокая частота госпитализации во время беременности (более 2 раз) (18,2 %), анемия (40,0 %). Женщины с избыточной массой тела и ожирением были повторнобеременными (74,5 %), повторнородящими (58,5 %), со среднеспециальным образованием (56,4 %), жительницами сельской местности (46,8 %).

Последние опубликованные данные системы мониторинга оценки факторов риска беременности в США показывают, что самые низкие показатели здоровья наблюдаются у женщин старшего репродуктивного возраста, эффективными методами контрацепции пользуются 50,6 % опрошенных, нормальный ИМТ выявлен только у 37,9 % [17].

**Цель** – на основании проведенного клинко-эпидемиологического исследования социально-бытовых факторов риска, осложнений гестационного процесса и исходов родов у здоровых и практически здоровых женщин выявить частоту и распространенность осложнений, сравнить их с областными данными и установить статистически значимые основные факторы риска, влияющие на возникновение этих осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено анкетирование 692 здоровых и практически здоровых беременных женщин с помощью разработанной анкеты, вставших на учет по поводу беременности в женские консультации г. Кирова в период с 01.10.2016 по 30.09.2017. За время беременности клиническое обследование женщин проводилось согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н. В исследовании были задействованы восемь женских консультаций г. Кирова. Исследование было согласовано со всеми руководителями службы родовспоможения.

**Критерии включения:** возраст старше 18 лет, здоровые и практически здоровые женщины (отсутствие гинекологической и соматической патологии), срок гестации при постановке на учет до 12 недель, физиологически развивающаяся беременность, наличие письменного добровольного согласия на включение в исследование.

**Критерии не включения:** вспомогательные репродуктивные технологии, отягощенный акушерский анамнез (аборты, выкидыши, бесплодие), осложнения гестации в прошлые беременности и роды, мертвый плод, нежелание участвовать в исследовании, участие в клинических исследованиях препаратов менее чем за 3 месяца до начала нашего исследования.

Статистическая обработка выполнена с помощью программных пакетов MS Excel, StatSoftStatistica 10.0, IBM SPSS Statistics 28.0.1 и включала описание и анализ изучаемых данных, полученных из индивидуальных карт беременных (форма № 111/у) и выписных эпикризов из роддомов. Качественные данные были представлены процентом наблюдений, допустимым

Original article

# SOCIAL RISK FACTORS AFFECTING THE OCCURRENCE OF PREGNANCY AND LABOR COMPLICATIONS IN HEALTHY AND APPARENTLY HEALTHY WOMEN

Roman Yu. Lagosha<sup>1</sup>, Sergey A. Dvoryansky<sup>2</sup>, Darya I. Emelyanova<sup>3</sup>

<sup>1, 2, 3</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia

<sup>1</sup>gdz.43@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7019-3010>

<sup>2</sup>dvorsa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5632-0447>

<sup>3</sup>Emelyanova.Darja@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0654-5736>

**Abstract.** The study aims to determine the main risk factors, identify the frequency and prevalence of complications in healthy and apparently healthy women and compare the obtained data with that of Kirov's general population based on the conducted clinical and epidemiological study on social risk factors of complications of the gestational process and labor outcomes in this category of women. **Materials and methods.** 692 healthy and apparently healthy women, registered for pregnancy in the antenatal clinics in Kirov from October 1, 2016 to September 30, 2017, took a survey. **Results.** According to the data obtained, prevalence of pregnancy and labor complications in healthy and apparently healthy women corresponded to that of Kirov's general population.

**Keywords:** physiological pregnancy, social risk factors, pregnancy complications, labor outcomes

**Code:** 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.

**For citation:** Lagosha R. Yu., Dvoryansky S. A., Emelyanova D. I. Social Risk Factors Affecting the Occurrence of Pregnancy and Labor Complications in Healthy and Apparently Healthy Women // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 14–19. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-14-19.



и накопленным процентом, для количественных переменных – средним значением и средним квадратическим отклонением. Оценка значимости различий выполнялась при помощи z-теста, уровень статистической значимости различий выборочных данных представлен значением  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Оценка данных анкетирования.

Средний возраст составил  $28,1 \pm 4,1$  года, возраст до 30 лет – у 78,6% опрошенных. Образование: высшее – у 438 (63,3 %), среднее специальное – у 186 (26,9 %) женщин. Семейное положение: замужем – 91,3 %, в т. ч.

в первом браке – 576 (88,3 %), в повторном браке – 56 (11,7 %) опрошенных.

Вредные привычки у женщин: курение – 25 (3,6 %), алкоголь – 142 (20,5 %). Регулярность употребления алкоголя: несколько раз в месяц – 29 (20,4 %), несколько раз в год – 113 (79,6 %). Предпочитаемый алкоголь: слабоалкогольные напитки – 116 (81,1 %), среднеалкогольные напитки – 26 (18 %), крепкий алкоголь – 1 (0,7 %). Употребление наркотических веществ: пробовали – 5 (0,7 %).

Работающих женщин – 582 (84,1 %) (рис. 1). Продолжительность рабочего дня составила 8 часов у 370 (54,2 %), более 8 часов – у 179 (26,2 %) респонденток.



Рис. 1. Вид трудовой деятельности

Вредные условия труда наблюдались у 225 (32,5 %) женщин (рис. 2). Продолжительность работы на предприятии с вредными условиями труда менее 5 лет была у 146 (65,2 %) опрошенных, от 5 до 10 лет – у 54 (24,1 %). Работа с компьютером (включая домашнее пользование) в день: менее 8 часов – 394 (57,0 %), более 8 часов – 209 (30,2 %), не работали с компьютером – 88 (12,7 %) респонденток.

ди жилого помещения в размере  $9 \text{ м}^2$  общей площади жилого помещения на одного человека – 95 (13,7 %). Тип жилья: многоквартирный дом – у 655 (94,7 %), индивидуальное жилье – у 37 (5,3 %).

Спортом занимались 203 (29,3 %) женщины, из них три раза в неделю – 59 (29,1 %), один раз в неделю – 81 (39,9 %), несколько раз в месяц – 55 (27,1 %). Вегетарианками были 7 женщин (1,0 %).

Возраст начала половой жизни до 18 лет отметили 277 (40,0 %) опрошенных. Количество половых партнеров: один – 199 (28,8 %), от двух до пяти – 429 (62 %). Профилактика беременности (контрацепция): использование различных методов контрацепции – 494 (71,3 %), не использовали контрацепцию – 199 (28,7 %) респонденток. Основные методы контрацепции: календарный метод – 40 (6,2 %), прерванный половой акт – 218 (33,6 %), презерватив – 226 (34,8 %), комбинированные оральные контрацептивы – 148 (22,8 %), внутриматочная спираль – 11 (1,7 %), другие методы – 6 (0,9 %).

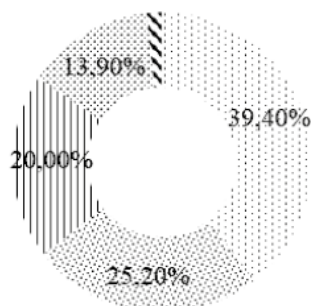
### Оценка клинических данных.

Рост женщин составил  $164,0 \pm 7,4$  см, вес  $64,4 \pm 7,1$  кг, ИМТ  $23,9 \pm 2,6$ . Встали на учет до 10 недель беременности 97,1 % опрошенных женщин.

Преждевременные роды: в срок 28–33,6 недели – 5 (0,7 %); 34–36,6 недели – 21 (3,1 %). Оперативные роды: кесарево сечение – 75 (10,9 %), вакуум-экстракция плода – 5 (0,7 %). Основные показания к кесарево сечению: аномалии родовой деятельности – 50 (66,7 %), острая гипоксия плода – 24 (32,0 %), отслойка плаценты – 1 (1,3 %).

Новорожденные: рост  $52,1 \pm 2,1$  см, вес  $3381,3 \pm 90,9$  г, оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте  $7,3 \pm 0,7$ , на 5-й минуте  $8,2 \pm 0,5$ . Мальчики – 354 (51,2 %), девочки – 338 (48,8 %).

### Вредные условия труда



- Психозэмоциональные - 122
- Физические - 78
- Эргономические - 62
- Химические - 43
- Другие - 5

Рис. 2. Вредные условия труда

Средний доход на одного члена семьи составил до 9 000 руб. (на момент исследования минимальный прожиточный минимум в Кировской области) – у 104 (15,0 %), от 9 000 до 18 000 руб. – у 407 (58,8 %). Характеристика жилплощади семьи (в  $\text{м}^2$  на одного члена семьи): менее  $9 \text{ м}^2$  (установлена учетная норма площа-



В табл. 1 представлены показатели исследования в сравнении с данными по Кировской области. У здоровых и практически здоровых женщин процент таких осложнений беременности, как анемия и многоводие был практически одинаковый с областными данными,

а частота задержки роста плода, хронической внутриутробной гипоксии плода, отеков с протеинурией и варикозной болезни нижних конечностей наблюдались статистически значимо чаще ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 1

## Осложнения беременности, %

Осложнения беременности	Кировская область (2016–2020)	Данные исследования (2016–2017)	Значимость различий (z-test) – уровень значимости 95 %
Анемия	46,7	46,1	незначимы
Гестационный диабет	12,5	8,6	значимы
Болезни мочеполовой системы	30,0	22,8	значимы
Синдром задержки развития плода (Хроническая внутриутробная гипоксия плода)	9,0	12,8	значимы
Маловодие	4,6	6,5	незначимы
Многоводие	4,2	4,2	незначимы
Нарушение маточно-плацентарного кровотока	6,3	5,6	незначимы
Отеки Протеинурия	12,7	17,1	значимы
Презеклампсия средней степени	2,1	1,0	незначимы
Тазовое предлежание	2,8	3,8	незначимы
Варикозная болезнь нижних конечностей	8,4	11,5	значимы
Угроза преждевременных родов	17,2	9,8	значимы
Врожденные пороки развития	0,8	1,3	значимы

В табл. 2 представлено сравнение осложнений родов.

Таблица 2

## Осложнения родов, %

Осложнения родов	Кировская область (2016–2020)	Данные исследования (2016–2017)	Значимость различий (z-test) – уровень значимости 95 %
Преждевременный разрыв плодных оболочек	31,7	30,7	незначимы
I + II слабости родовой деятельности	14,7	16,7	незначимы
Дискоординация родовой деятельности	4,7	3,2	незначимы
Дистоция плечиков Клинический узкий таз	4,2	2,0	значимы
Отслойка плаценты	1,3	0,2	значимы
Раннее и позднее п/родовое кровотечение	2,2	1,8	незначимы

Слабость родовой деятельности встречалась чаще у опрошенных женщин, чем у женщин Кировской области. Значимые различия наблюдались при сравнении дистотии плечиков, клинически узкого таза и отслойки плаценты, у здоровых и практически здоровых женщин данные осложнения были статистически значимо чаще ( $p \leq 0,05$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило сопоставить процент осложнений гестационного процесса и родов у здоровых и практически здоровых женщин с аналогичными показателями в Кировской области.

Получены достоверные данные о влиянии социально-бытовых факторов риска на течение беременности и родов. Согласно результатам нашего исследования, у здоровых и практически здоровых женщин частота таких осложнений беременности и родов, как анемия, многоводие, преждевременный разрыв

плодных оболочек и аномалии родовой деятельности была такой же, как и в официальной статистике по Кировской области, а частота задержки роста плода, хронической внутриутробной гипоксии плода, отеков с протеинурией и варикозной болезни нижних конечностей была выше, причем различия были статистически значимы при  $p \leq 0,05$ .

Актуальность дальнейшего изучения социально-бытовых факторов риска осложнений беременности и исходов родов позволит оптимизировать и дополнить шкалу оценки перинатального риска новыми факторами и разработать персонифицированные программы обследования и лечения основных осложнений беременности и родов.

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия, V. 2.0. М. : StatusPraesens, 2017. 872 с.
2. Кузнецова И. В., Розенберг Е. В. Поздний репродуктивный возраст: время действовать! Зачем нужна контрацепция женщинам 35–50 лет // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016. № 2 (31). С. 117–124.
3. Pinheiro R. L., Areia A. L., Pinto A. M., Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, a Meta-Analysis // Acta Med Port. 2019. Vol. 32, No. 3. P. 219–226. DOI 10.20344/amp.11057.
4. Scime N. V., Chaput K. H., Faris P. D. et al. Pregnancy Complications and Risk of Preterm Birth According to Maternal Age: A Population-Based Study of Delivery Hospitalizations in Alberta // Acta Obstet Gynecol Scand. 2020. Vol. 99, Is. 4. P. 459–468. DOI 10.1111/aogs.13769.
5. Железова М. Е. Быстрые роды в современном акушерстве // Практическая медицина. 2016. Т. 93, № 1. С. 16–21.
6. Артюхов И. П., Капитонов В. Ф., Шурова О. А., Павлов А. В. Планирование деторождения, темпов формирования семьи и репродуктивное здоровье беременных // Социальные аспекты здоровья населения. 2017. № 6 (58). С. 6–10.
7. Янковская Г. Ф. Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп, проживающих в условиях Кольского Заполярья : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 26 с.
8. Momeni M., Danaei M., Kermani A. J. et al. Prevalence and Risk Factors of Low Birth Weight in the South East of Iran // Int J Prev Med. 2017. Vol. 8, Is. 1. P. 12. DOI 10.4103/ijpvm.IJPVM\_112\_16.
9. Вартанян Э. А., Гриднев О. В., Песенникова Е. В., Кучиц С. С. Анализ социально-гигиенических и социально-экономических характеристик условий жизни женщин с диагнозом привычное невынашивание // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. № 2. 10 с.
10. Quenby S., Gallos I. D., Dhillon-Smith R. K. et al. Miscarriage Matters: The Epidemiological, Physical, Psychological, and Economic Costs of Early Pregnancy Loss // Lancet. 2021. Vol. 397, Is. 10285. P. 1658–1667. DOI 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
11. Dimitriadis E., Menkhurst E., Saito S., Kutteh W. H., Brosens J. J. Recurrent Pregnancy Loss // Nat Rev Dis Primers. 2020. Vol. 6, Is. 1. P. 98. DOI 10.1038/s41572-020-00228-z.
12. Mate A., Reyes-Goya C., Santana-Garrido A., Vazquez C. M. Lifestyle, Maternal Nutrition and Healthy Pregnancy // Curr Vasc Pharmacol. 2021. Vol. 19, Is. 2. P. 132–140. DOI 10.2174/1570161118666200401112955.
13. Kang T., Liu Y., Chen X. et al. Dietary Carotenoid Intake and Risk of Developing Preeclampsia: A Hospital-Based Case-Control Study //

### REFERENCES

1. Radzinsky V. E. Akusherskaia agressiia, V. 2.0. Moscow : StatusPraesens, 2017. 872 p. (In Russian).
2. Kuznetsova I. V., Rozenberg E. V. Pozdnyi reproduktivnyi vozrast: vremia deistvovat! Zachem nuzhna kontratsepsiia zhenshchinam 35–50 let // StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak. 2016. No. 2 (31). P. 117–124. (In Russian).
3. Pinheiro R. L., Areia A. L., Pinto A. M., Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, a Meta-Analysis // Acta Med Port. 2019. Vol. 32, No. 3. P. 219–226. DOI 10.20344/amp.11057.
4. Scime N. V., Chaput K. H., Faris P. D. et al. Pregnancy Complications and Risk of Preterm Birth According to Maternal Age: A Population-Based Study of Delivery Hospitalizations in Alberta // Acta Obstet Gynecol Scand. 2020. Vol. 99, Is. 4. P. 459–468. DOI 10.1111/aogs.13769.
5. Zhelezova M. E. Rapid Labor in Modern Obstetrics // Practical Medicine. 2016. Vol. 93, No. 1. P. 16–21. (In Russian).
6. Artyukhov I. P., Kapitonov V. F., Shurova O. A., Pavlov A. V. Family Planning, Rates of Family Making and Reproductive Health of Pregnant Women // Social Aspects of Population Health. 2017. No. 6 (58). P. 6–10. (In Russian).
7. Yankovskaya G. F. Reproaktivnoe zdorove zhenshchin razlichnykh vozrastnykh grupp, prozhivaiushchikh v usloviakh Kolskogo Zapoliaria : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2009. 26 p. (In Russian).
8. Momeni M., Danaei M., Kermani A. J. et al. Prevalence and Risk Factors of Low Birth Weight in the South East of Iran // Int J Prev Med. 2017. Vol. 8, Is. 1. P. 12. DOI 10.4103/ijpvm.IJPVM\_112\_16.
9. Vartanyan E. A., Gridnev O. V., Pesennikova E. V., Kuchits S. S. Analysis of Socio-Hygienic and Socio-Economic Characteristics of Living Conditions of Women Diagnosed with Recurrent Miscarriage // Social Aspects of Population Health. 2018. No. 2. 10 p. (In Russian).
10. Quenby S., Gallos I. D., Dhillon-Smith R. K. et al. Miscarriage Matters: The Epidemiological, Physical, Psychological, and Economic Costs of Early Pregnancy Loss // Lancet. 2021. Vol. 397, Is. 10285. P. 1658–1667. DOI 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
11. Dimitriadis E., Menkhurst E., Saito S., Kutteh W. H., Brosens J. J. Recurrent Pregnancy Loss // Nat Rev Dis Primers. 2020. Vol. 6, Is. 1. P. 98. DOI 10.1038/s41572-020-00228-z.
12. Mate A., Reyes-Goya C., Santana-Garrido A., Vazquez C. M. Lifestyle, Maternal Nutrition and Healthy Pregnancy // Curr Vasc Pharmacol. 2021. Vol. 19, Is. 2. P. 132–140. DOI 10.2174/1570161118666200401112955.
13. Kang T., Liu Y., Chen X. et al. Dietary Carotenoid Intake and Risk of Developing Preeclampsia: A Hospital-Based Case-Control Study //

- BMC Pregnancy and Childbirth. 2022. Vol. 22, Is. 1. P. 427. DOI 10.1186/s12884-022-04737-5.
14. Ордиянц И. М., Смирнова Т. В., Матюхина Е. Г., Бриль Ю. А. Заменяют ли незаменимые жирные кислоты? Зачем необходимы полиненасыщенные жирные кислоты беременной, плоду и ребенку: информационный бюллетень. М.: StatusPraesens, 2016. 20 с.
  15. Ди Ренцо Ж. К., Одинцова В. В. Горький шоколад – здоровая привычка. Обзор доказательств профилактических и терапевтических свойств фитокомплекса // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016. Т. 32, № 3. С. 63–69.
  16. Сычева О. Ю. Индекс массы тела как фактор, определяющий течение беременности, родов и послеродового периода : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 25 с.
  17. Robbins C., Boulet S. L., Morgan I. et al. Disparities in Preconception Health Indicators – Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2013–2015, and Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2013–2014 // Morbidity and Mortality Weekly Report. 2018. Vol. 67, Is. 1. P. 1–16. DOI 10.15585/mmwr.ss6701a1.
  14. Ordiyants I. M., Smirnova T. V., Matyukhina E. G., Bril Yu. A. Zamenimy li nezamenimye zhirnye kisloty? Zachem neobkhodimy polinenasyshchennyye zhirnye kisloty beremennoi, plodu i rebenku: informatsionnyi biulleten. Moscow : StatusPraesens, 2016. 20 p. (In Russian).
  15. Di Renzo G. C., Odintsova V. V. Gorkii shokolad – zdorovaia privychka. Obzor dokazatelstv profilakticheskikh i terapevticheskikh svoistv fitokompleksa // StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak. 2016. Vol. 32, No. 3. P. 63–69. (In Russian).
  16. Sycheva O. Yu. Indeks massy tela kak faktor, opredelaiushchii techenie beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2016. 25 p. (In Russian).
  17. Robbins C., Boulet S. L., Morgan I. et al. Disparities in Preconception Health Indicators – Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2013–2015, and Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2013–2014 // Morbidity and Mortality Weekly Report. 2018. Vol. 67, Is. 1. P. 1–16. DOI 10.15585/mmwr.ss6701a1.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****Р. Ю. Лагоша** – ассистент.**С. А. Дворянский** – доктор медицинских наук, профессор.**Д. И. Емельянова** – кандидат медицинских наук, доцент.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****R. Yu. Lagosha** – Assistant Professor.**S. A. Dvoryansky** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.**D. I. Emelyanova** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.

# ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ПОЗИЦИЙ КРИТИЧЕСКИХ АКУШЕРСКИХ СОСТОЯНИЙ В УСЛОВИЯХ ЗАПАДНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ЗОНЫ ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ

Елена Николаевна Васильковская<sup>1</sup>, Елена Ивановна Кутефа<sup>2</sup>,  
Анжелика Эдуардовна Каспарова<sup>3,✉</sup>, Лариса Алексеевна Чегус<sup>4</sup>,  
Дмитрий Вячеславович Реутов<sup>5</sup>, Ирина Евгеньевна Реутова<sup>6</sup>,  
Екатерина Евгеньевна Чёрная<sup>7</sup>

<sup>1, 3, 4, 5, 6, 7</sup>Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>1</sup>vasilkovskaya.e.n@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1586-0532>

<sup>2</sup>hospital@okbhmao.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2946-0249>

<sup>3</sup>anzkaspasparova@yandex.ru<sup>✉</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7665-2249>

<sup>4</sup>la.chegus@hmgma.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6711-1563>

<sup>5</sup>reutov.d1@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2672-1426>

<sup>6</sup>97ermakova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-6791-7647>

<sup>7</sup>chyornayaekaterina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-989-3279>

**Аннотация.** Цель – провести анализ особенностей течения инфекции COVID-19 и осложнений беременности с позиций критических акушерских состояний у пациенток в условиях западной медицинской зоны Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. **Материалы и методы.** Методом сплошной выборки проведен ретроспективный анализ 148 случаев инфекции у пациенток с COVID-19, родоразрешенных в Перинатальном центре многопрофильного стационара 3-го уровня г. Ханты-Мансийска. Анализируемый материал был разделен на 4 подгруппы сравнения: IA, IB, IC, ID в зависимости от времени инфицирования и родоразрешения. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.4 (ООО «Статтех», Россия) и Statistika 10 (США). **Результаты.** В группе пациенток с COVID-19, госпитализированных в Перинатальный центр многопрофильной Окружной клинической больницы 3-го уровня г. Ханты-Мансийска в 2021 г., легкую форму имели 54,7 %, среднетяжелую – 32,4 %, тяжелую и крайне тяжелую – 12,8 % заболевших, с приростом среднетяжелых и тяжелых форм в 2021 г. Пациентки с COVID-19 имели статистически значимое увеличение доли преждевременных родов к третьей и четвертой волне инфекции (34,3 и 38,5 %), самый низкий срок родоразрешения в среднем 36,8 (35,1–39,4) недель, а также наихудшие показатели состояния новорожденных при рождении с переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных 28,6 и 26,2 % детей соответственно.

**Ключевые слова:** Ковид-19, вирус SARS CoV-2, медицинская помощь, исходы беременности, критические акушерские состояния

**Шифр специальности:** 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Для цитирования:** Васильковская Е. Н., Кутефа Е. И., Каспарова А. Э., Чегус Л. А., Реутов Д. В., Реутова И. Е., Чёрная Е. Е. Исходы беременности и особенности течения инфекции COVID-19 с позиций критических акушерских состояний в условиях западной медицинской зоны Ханты-Мансийского автономного округа – Югры // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 20–31. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-20-31.

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия неизвестной инфекции стартовала в мире в 2020 г. и была определена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как новая коронавирусная инфекция COVID-19 [1]. Несмотря на активные споры о происхождении вируса SARS-CoV-2, было понятно, что инфекция вызывается неизвестным типом вируса, который развивается у человека вне зависимости от пола и возраста с первоначальным поражением эпителия верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), имеет быстрое развитие заболевания и высокую смертность [2–3].

История изучения коронавирусов датируется началом 1931 г., когда американские ветеринары А. F. Schalk и М. С. Hawn описали «новое респираторное заболевание» у цыплят, в русскоязычной литературе получившее название «инфекционный бронхит кур». В 1965 г. был изолирован первый коронавирус человека – HCoV-B814, но штамм не сохранился в вирусологических коллекциях к настоящему времени [4]. Эпидемия, возникшая на рубеже 2019–2020 гг. сначала, по официальной версии, в городе Ухань (Китай), затем распространившаяся по всем странам мира,

этиологически связанная с вирусом тяжелого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome, SARS) 2-го типа, породила новую волну интереса к изучению COVID-19 (Coronavirus disease 2019).

В настоящее время известно, что коронавирусы (Coronaviridae) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. SARS-CoV-2 – оболочечный вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus, подроду Sarbecovirus. Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает 1 000 различных генетических линий. После начала пандемии заболеваемости новой коронавирусной инфекцией ВОЗ создала рабочую группу по изучению заболеваний, вызванных данным вирусом, которая предложила унифицировать обозначение вариантов вируса и обозначить их буквами греческого алфавита. Изучению подлежали

распространенность различных вариантов вируса среди населения и их биологические свойства (контагиозность штаммов, их патогенность, отношение к нейтрализующей активности антител). В связи с поставленными задачами исследования ВОЗ предложила выделять варианты, вызывающие обеспокоенность (variant of concern, VOC), и варианты, вызывающие интерес (variant of interest, VOI).

VOI широко распространены во многих странах мира, имеют мутации, которые потенциально способны изменить их биологические свойства, но доказательства этому в настоящий момент отсутствуют.

VOC наряду с мутациями обладают биологическими свойствами, повышающими контагиозность, патогенность или снижающими нейтрализующую активность антител.

На сегодняшний день варианты «лямбда» и «мю» относят к VOI; варианты «альфа» (линия PANGO B.1.1.7, впервые обнаружена в сентябре 2020 г.), «бета» (ли-

Original article

## PREGNANCY OUTCOMES AND FEATURES OF COVID-19 INFECTION ACCORDING TO THE CRITICAL OBSTETRIC STATES IN CONDITIONS OF WESTERN ZONE OF THE KHANTY-MANSI AUTONOMOUS OKRUG – UGRA

Elena N. Vasilkovskaya<sup>1</sup>, Elena I. Kutefa<sup>2</sup>, Anzhelika E. Kasparova<sup>3</sup>✉, Larisa A. Chegus<sup>4</sup>, Dmitry V. Reutov<sup>5</sup>, Irina E. Reutova<sup>6</sup>, Ekaterina E. Chyornaya<sup>7</sup>

<sup>1, 3, 4, 5, 6, 7</sup>Khanty-Mansy State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>1</sup>vasilkovskaya.e.n@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1586-0532>

<sup>2</sup>hospital@okbhmao.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2946-0249>

<sup>3</sup>anzkasparova@yandex.ru✉, <http://orcid.org/0000-0001-7665-2249>

<sup>4</sup>la.chegus@hmgma.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6711-1563>

<sup>5</sup>reutov.d1@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2672-1426>

<sup>6</sup>97ermakova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-6791-7647>

<sup>7</sup>chyornayaekaterina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-989-3279>

**Abstract.** The study aims to analyze the features of COVID-19 infection and pregnancy complications according to the critical obstetric states in patients under conditions of western zone of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra. **Materials and methods.** A retrospective analysis of 148 cases of COVID-19 in patients who delivered in the Perinatal Center of the 3rd level Multidisciplinary Hospital in Khanty-Mansiysk was conducted using a continuous sampling method. The analyzed material was divided into 4 comparison subgroups: IA, IB, IC, ID depending on the time of infection and labor. Statistical analysis was carried out using StatTech v. 2.8.4 (Stattech LLC, Russia) and Statistika 10 (USA). **Results.** The group of pregnant patients with COVID-19 hospitalized in the perinatal center in Khanty-Mansiysk in 2021 included: 54.7 % of patients with mild infection, 32.4 % with moderate infection, and 12.8 % with severe and extremely severe infection, with increase in moderate and severe infections in 2021. Patients with COVID-19 had a statistically significant increase in the proportion of premature births at 3rd and 4th waves of infection (34.3 and 38.5 %), with the lowest delivery time of 36.8 (35.1–39.4) weeks on average. In addition, they showed the worst indicators of newborns health state resulting in 28.6 and 26.2 % of children transferring to the neonatal intensive care unit.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2 virus, medical care, pregnancy outcomes, critical obstetric states

**Code:** 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.

**For citation:** Vasilkovskaya E. N., Kutefa E. I., Kasparova A. E., Chegus L. A., Reutov D. V., Reutova I. E., Chyornaya E. E. Pregnancy Outcomes and Features of COVID-19 Infection According to the Critical Obstetric States in Conditions of Western Zone of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 20–31. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-20-31.

ния PANGO B.1.351, впервые обнаружена в мае 2020 г.), «гамма» (линия PANGO P.1, впервые обнаружена в ноябре 2020 г.), «дельта» (линия PANGO B.1.617.2, впервые обнаружена в октябре 2020 г.) и «омикрон» (линия PANGO B.1.1.529, впервые обнаружена в ноябре 2021 г.) отнесены к вариантам VOC. Вариант «омикрон», который циркулирует в мире и России с ноября 2021 г., несущий множественные замены в S-белке коронавируса, обладает наивысшей контагиозностью среди всех вариантов SARS-CoV-2 [5].

В механизмах развития COVID-19 поражение эндотелия дыхательных путей и сосудов вынесено на первое место по значимости и имеет определенные этапы развития [6]. Протекает COVID-19 от бессимптомных до клинически выраженных форм заболевания. Проявляется: интоксикацией, лихорадкой, поражением эндотелия сосудов, легких, сердца, почек, ЖКТ, центральной и периферической нервных систем и имеет риски различных осложнений (острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), сепсис, шок, синдром полиорганной недостаточности (СПОН) и т. д.) [5]. Смертность при COVID-19 в основном обусловлена ОРДС. Новые данные свидетельствуют о том, что дисфункция легочных эндотелиальных клеток играет важную роль в возникновении и прогрессировании ОРДС. При ОРДС эндотелиальный барьер повреждается, что приводит к отеку тканей, чрезмерному воспалению и гиперкоагуляции [1, 6].

На данный момент продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей течения инфекционного процесса у беременных, обусловленного COVID-19, а также осложнений гестации у них и детей, рожденных от матерей с данной инфекцией. Эти вопросы до сих пор до конца не изучены, противоречивы и зависят от множества факторов. Одно остается бесспорным: беременные женщины ввиду происходящих в организме физиологических (дыхательной, сердечно-сосудистой системах, кроветворения и свертывания и др.), а также иммунных изменений имеют особенности течения инфекции, подвергаются высокому риску серьезных осложнений от COVID-19, развитию повышенного риска патологии гестации, материнской, перинатальной заболеваемости и смертности [7–9]. В связи с этим пациентки с тяжелым течением заболевания и осложнений беременности должны быть отнесены к группе риска критических акушерских состояний (КАС) и незапланированных потенциально опасных событий («near miss») [7, 10].

По данным обширного исследования в 2020 г. с анализом клинических симптомов заболевания у пациенток с лабораторно подтвержденным COVID-19, из почти полумиллионного числа беременных бессимптомное течение инфекции имели 52 363 (11,3 %) женщин [11]. В опубликованном в 2021 г. исследовании М. Рарарапои и соавт. [12], составленном из 13 обзоров, бессимптомные формы составили от 7,5 до 32,6 % случаев.

Анализ ситуации в 2020–2021 гг. по SARS-CoV-2 в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах показал, что из 27 210 беременных бессимптомное носительство вируса имели 24,2 %, легкую форму заболевания – 50,0 %, среднетяжелую – 21,3 %, тяжелую – 3,7 %, крайне тяжелую – 0,8 % пациенток с приростом среднетяжелых и тяжелых форм в 2021 г. [7].

В этом же исследовании было указано на увеличение от среднепопуляционных показателей преждевременных родов, операций кесарева сечения и показателя материнской и перинатальной смертности.

По мнению ученых, инфекция COVID-19 является одной из причин серьезных осложнений беременности, таких как самопроизвольный выкидыш, задержка роста плода (ЗРП), преждевременные роды (при этом по данным систематического обзора 32 исследований частота преждевременных родов составляла от 14,3 до 63,8 %) [12], внутриутробная гипоксия, антенатальная гибель плода [10], преэклампсия и др. [13]. Причем эти осложнения встречались в группе беременных, которые перенесли инфекцию как в тяжелой, так и в легкой форме [12, 13]. В 2020–2021 гг. в РФ отмечено увеличение показателя материнской смертности (МС) от SARS-CoV-2, а также осложнений беременности [7, 10]. При этом в ряде работ утверждается, что осложнения на фоне заболеваемости инфекцией SARS-CoV-2 связаны исключительно с неблагоприятным коморбидным фоном у пациенток и тяжестью течения самого заболевания [14], а беременность и роды течение COVID-19 не утяжеляют [15].

Остается бесспорным факт увеличения частоты оперативных родов путем кесарева сечения в период пандемии инфекции, что связано как с развитием угрожающих состояний матери, так и плода [7, 12, 15]. Однако по данным J. Yan [16], частота спонтанных преждевременных родов в динамике пандемии не увеличивается, а снижается.

По состоянию на 22.07.2022 в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО-Югре) подтверждено 211 935 случаев SARS-CoV-2, выздоровело 208 977, умерло 2 557 человек [17]. Заболеваемость в округе COVID-19 в 2021 г. взрослого населения (после 18 лет) составила 95,1 на 1 000 населения с приростом по сравнению с 2020 г. – 71,5 (+ 33 %). В 2020 г. показатели МС в округе составили 4,9 на 100 тыс. живорожденных (в РФ – 16,3), перинатальной смертности – 4,7 на 1 000 родившихся живыми и мертвыми, младенческой смертности – 3,6 на 1 000 родившихся живыми, т. е. были низкими.

Показатели перинатальной и младенческой смертности в медицинских организациях западной медицинской зоны согласуются с демографическими показателями по ХМАО (рис. 1).

В 2021 г. за счет SARS-CoV-2 показатель МС увеличился как в РФ, так и в ХМАО-Югре и составил соответственно 32,9 и 45,6 на 100 тыс. живорожденных. При анализе структуры причин КАС (всего 58 случаев беременных), поступивших в 2021 г. в Перинатальный центр многопрофильной Окружной клинической больницы (ОКБ) 3-го уровня г. Ханты-Мансийска, случаи с COVID-19 составили 41,4 %. В связи с этим проведение организационных мероприятий и качественного оказания медицинской помощи пациенткам группы КАС является резервом снижения материнской заболеваемости и смертности.

Необходимость совершенствования знаний об особенностях течения SARS-CoV-2, анализ частоты осложнений течения беременности, родов и послеродового периода, результатов их исходов для женщин и ее ребенка, должны дополняться результатами новых исследований.

**Цель** – провести анализ особенностей течения инфекции COVID-19 и осложнений беременности с пози-

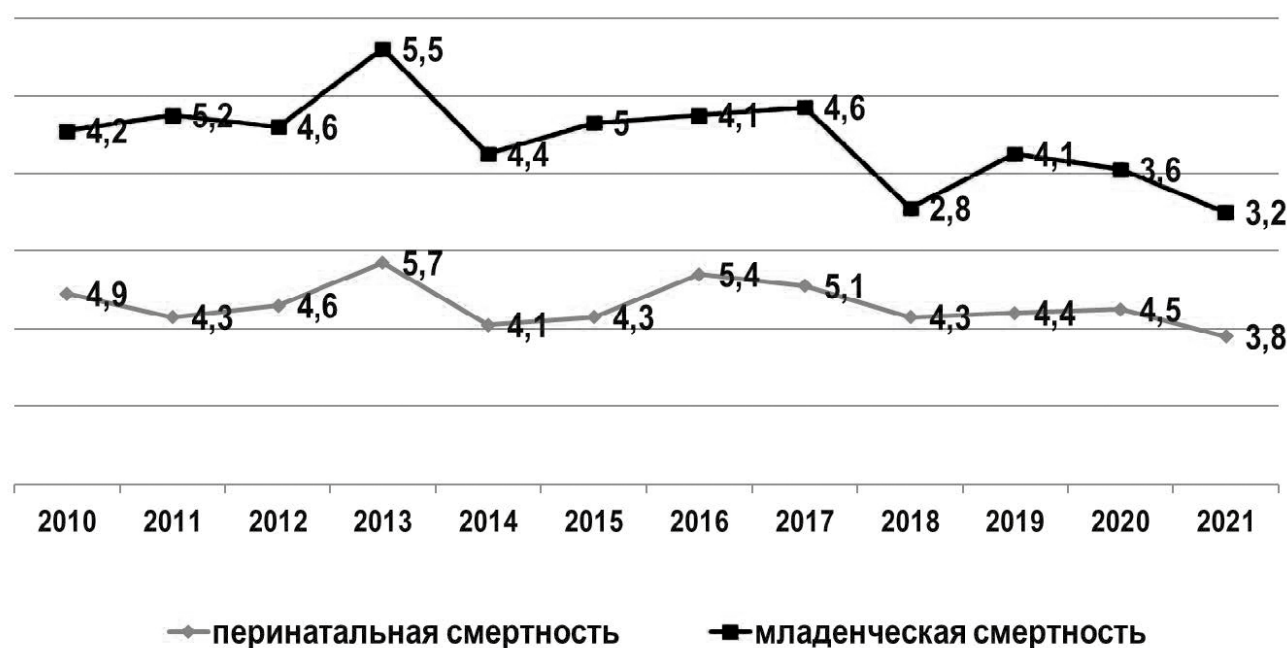


Рис. 1. Показатели перинатальной и младенческой смертности в медицинских организациях западной медицинской зоны ХМАО-Югры

ций критических акушерских состояний у пациенток в 2021 г. в условиях западной медицинской зоны Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период эпидемии COVID-19 с марта 2020 г. и до апреля 2022 г. методом сплошной выборки проведен ретроспективный анализ 148 случаев инфекции у пациенток, родоразрешенных в Перинатальном центре Окружной клинической больницы (ОКБ) 3-го уровня г. Ханты-Мансийска. Для оказания медицинской помощи и родоразрешения пациенток из медицинских организаций западной медицинской зоны ХМАО-Югры направляли в ОКБ с положительными клиническими симптомами заболевания, осложнениями беременности и результатами мазка из ротоглотки на COVID-19 методом ПЦР. Для анализа были использованы данные официальной статистики, медицинская документация (амбулаторные и стационарные карты). Учитывая разницу в клиническом течении инфекции COVID-19 в разные периоды эпидемии, все истории болезни были разделены на 4 группы сравнения беременных по окончании гестации:

- I волна эпидемии (март–май 2020 г.) – группа IA (n = 11);
- II волна эпидемии (октябрь–март 2020–2021 гг.) – группа IB (n = 37);
- III волна эпидемии (апрель–август 2021 г.) – группа IB (n = 35);
- IV волна эпидемии (октябрь 2021 г. – апрель 2022 г.) – группа IG (n = 65).

Критериями включения в исследование были беременные, родильницы и роженицы с COVID-19, поступившие и родоразрешенные в ОКБ, одобрение этического комитета Ханты-Мансийской государственной медицинской академии и администрации ОКБ на проведение исследования, согласие пациенток на медицинскую помощь. Критерии исключения – остальные случаи госпи-

тализации во время беременности и родоразрешения у пациенток без COVID-19 и более 42 дней послеродового периода у пациенток при выявлении данной инфекции.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistika 10 и StatTech v. 2.8.4 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Учитывая неоднородность групп по количеству пациентов, для расчета количественных показателей применены методы непараметрического расчета (Me; Q25; Q75). Качественные показатели оценивали с учетом доли ставок с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Сравнение показателей проводили с использованием метода углового преобразования Фишера, критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ . Для оценки взаимосвязи между показателями определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастной состав пациенток, менструальная функция, начало половой жизни (17–19 лет), особенности репродуктивного анамнеза были сопоставимы и не имели статистических отличий в группах исследования ( $p = 0,061$ ). Проведенный анализ влияния возраста пациенток на тяжесть течения инфекции COVID-19 в группах беременных раннего репродуктивного (до 35 лет включительно) и позднего репродуктивного (более 35 лет) возраста статистически значимой зависимости течения болезни в группах исследования не выявил (рис. 2). При этом необходимо отметить, что тяжелое течение COVID-19 выявлено у каждой четвертой беременной позднего репродуктивного возраста, т. е. в 2,5 раза чаще чем у женщин более молодого возраста.

В I волну пандемии были госпитализированы и родоразрешены 11 беременных (группа 1A): средний возраст пациенток – 28,2 (23,5–32) лет; количество



Рис. 2. Анализ возраста беременных и степени тяжести COVID-19

беременностей на 1 женщину – 3,2 (2,5–3,5); срок постановки на учет по беременности был ранним – 8,2 (7–8,5) недель; расчет перинатального риска при постановке на учет был низким – 6 (4–7,5) баллов; вес до беременности – 66,6 (54,5–73,5) кг; трофологический статус при постановке на учет по беременности, индекс массы тела (ИМТ) по Кетле составил 28,2 (24,05–32,95) кг/м<sup>2</sup>, что указывает на избыточную массу тела до прогрессирования беременности.

При анализе неинфекционной и инфекционной патологии в анамнезе или в течение беременности

(табл. 1) у ряда пациенток с SARS-CoV-2 были: детские вирусные инфекции – ветряная оспа, краснуха ( $p_{1-2} = 0,006$ ); варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК); заболевания почек – хроническая болезнь почек (ХБП), бессимптомная бактериурия (ББ), инфекция мочевыводящих путей (ИМВП), в т. ч. во время беременности – у 45,4 % ( $n = 5$ ); хронический гастрит, тонзиллит, ожирение ( $p > 0,05$ ); хроническое онкологическое заболевание – у одной беременной ( $p_{1-4} = 0,01$ ). Пациенток с коморбидной патологией в группе IA не выявлено.

Таблица 1

Соматический статус у пациенток групп исследования с COVID-19, абс. (%)

Показатель	Периоды эпидемии COVID-19/группа				Стат. значимость показателей $p$ в группе и при сравнении групп
	Подгруппа IA $n = 11$	Подгруппа IB $n = 37$	Подгруппа IB $n = 35$	Подгруппа IG $n = 65$	
	1	2	3	4	
Ветряная оспа	5 (45,5)	25 (67,6)	13 (37,1)	30 (46,2)	$p = 0,062$
Краснуха	3 (27,3)	0 (0,0)	2 (5,7)	7 (10,8)	$p = 0,023^*$ $P_{1-2} = 0,006^{**}$
ХБП, в т. ч. на фоне аномалий	2 (18,2)	7 (18,9)	2 (5,7)	6 (9,2)	$p = 0,871$
ББ	1 (9,1)	2 (5,4)	1 (2,9)	4 (6,2)	
ИМВП до гестации	0 (0,0)	2 (5,4)	1 (2,9)	5 (7,7)	
ИМВП во время гестации	2 (18,2)	7 (18,9)	8 (22,9)	15 (23,1)	
Гепатит С	0 (0,0)	2 (5,4)	0 (0,0)	2 (3,1)	$p = 0,505$
ВИЧ	0 (0,0)	2 (5,4)	0 (0,0)	2 (3,1)	$p = 0,505$
ВБНК	3 (27,3)	9 (24,3)	4 (11,4)	8 (12,3)	$p = 0,478$
АГ	0 (0,0)	1 (2,7)	3 (8,6)	4 (6,2)	
Узловой зоб	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (1,5)	$p = 0,736$
Гипотиреоз	0 (0,0)	2 (5,4)	1 (2,9)	4 (6,2)	$p = 0,356$



Аутоиммунный тиреоидит	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)	0 (0,0)	$p = 0,088$
СД 1-го типа	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	$p = 0,355$
Ожирение	2 (18,2)	7 (18,9)	4 (11,4)	6 (9,2)	$p = 0,07$ $p_{2-3} = 0,005^{**}$
Хр. бронхит	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p = 0,083$
Бронхиальная астма	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	
Хр. тонзиллит	1 (9,1)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Вазомоторный ринит	0 (0,0)	2 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Хр. холецистит	0 (0,0)	2 (5,4)	1 (2,9)	1 (1,5)	$p = 0,643$
Хр. холангит	0 (0,0)	2 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p = 0,108$
Хр. гастрит	1 (9,1)	3 (8,1)	3 (8,6)	2 (3,1)	$p = 0,605$
Описторхоз	0 (0,0)	5 (13,5)	2 (5,7)	4 (6,2)	$p = 0,365$
Онкологические заболевания	1 (9,1)	2 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p = 0,006$ $p_{1-4} = 0,01^{**}$ $p_{2-4} = 0,01^{**}$

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек, ББ – бессимптомная бактериурия, ИМВП – инфекция мочевыводящих путей, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей, АГ – артериальная гипертензия; статистически значимы различия показателей: при  $*p = 0,05$ ;  $**p = 0,01$  и менее.

За период II волны эпидемии были госпитализированы 37 беременных (группа IB): средний возраст пациенток – 32,1 (29–35) года; количество беременностей на 1 женщину – 3,8 (2–5); срок постановки на учет по беременности – 9,4 (7–11) недели; расчет перинатального риска при постановке на учет также был низким – 8,3 (4–10) балла; вес до беременности превышал показатели женщин группы IA – 70,6 (60–77) кг, ИМТ также был повышен до 29,9 (25,9–32,4) без статистической разницы показателей.

Из экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ) в анамнезе у пациенток были: детские вирусные инфекции – ветряная оспа; сердечно-сосудистые заболевания: ВБНК и артериальная гипертензия (АГ) – у 27,03 % ( $n = 10$ ); заболевания верхних дыхательных путей: хр. тонзиллит, ринит, бронхит – у 10,8 % ( $n = 4$ ); заболевания гепатобилиарной системы и желудка: хр. холангит, холецистит, гепатит С коморбидно с ВИЧ-инфекцией, хр. гастрит – у 38,1 % ( $n = 14$ ) и хр. описторхоз (рис. 3).

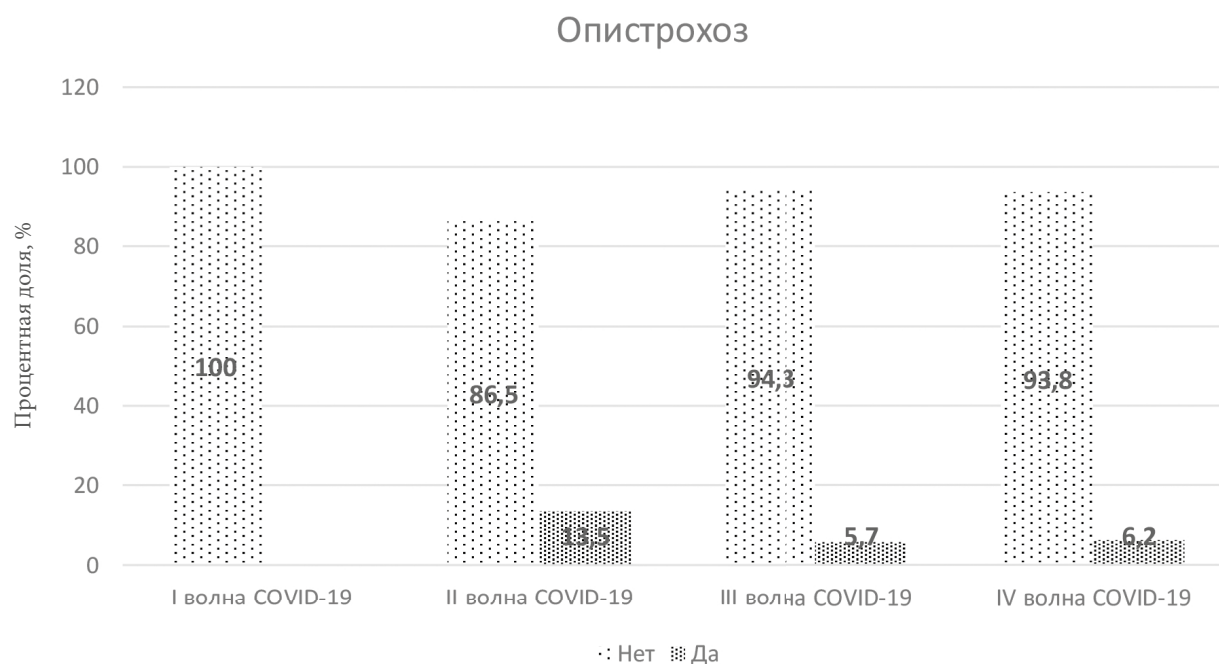


Рис. 3. Заболеваемость описторхозом у пациенток с COVID-19

Среди заболеваний мочевыделительной системы выявлены ХБП, ББ и ИМВП, в том числе во время беременности – у 29,7 % (n = 11); эндокринно-ассоциированные заболевания – ожирение и гипотиреоз – у 24,3 % (n = 9) пациенток; две пациентки несмотря на молодой возраст состояли на учете с хроническим онкологическим заболеванием – 5,4 % (p<sub>2-4</sub> = 0,01).

За период III волны эпидемии были госпитализированы и родоразрешены 35 беременных (группа IB): средний возраст пациенток составил 29,8 (26,5–34) лет; количество беременностей на 1 женщину – 3,5 (2–4); срок постановки на учет по беременности был более поздним – 9,9 (7–9,75) недели; расчет перинатального риска при постановке на учет был наибольшим – 8,8 (5–11,5) баллов; вес до беременности был наименьший среди женщин всех групп – 63,9 (54,5–74) кг, как и ИМТ – 28,1 (24,2–30,85).

Из ЭГЗ в анамнезе были детские вирусные инфекции: ветряная оспа, краснуха; ВБНК и АГ – у 20,0 (n = 7); заболевания дыхательной системы представлено бронхиальной астмой (БА); заболевания желудка и гепатобилиарной системы – хр. гастрит, холецистит, хр. описторхоз – у 17,2 % (n = 6) пациенток без статистически значимых различий (p > 0,05). Заболевания мочевыделительной системы: ХБП, ББ и ИМВП – у 34,2 %, (n = 12) пациенток, в том числе во время беременности, с проведением курсов антибактериальной терапии. Эндокринно-ассоциированные заболевания: гипотиреоз, узловой зоб, сахарный диабет 1-го типа,

гипертиреоз, ожирение – у 25,7 % (n = 9) пациенток.

За период IV волны эпидемии госпитализированы и родоразрешены наибольшее количество беременных – 65 (группа IG): средний возраст беременных составил 32,1 (29–35) года, количество беременностей – 3,8 (2–5), срок постановки на учет – 9,4 (7–11) недели, расчет перинатального риска – 8,5 (5–11) баллов, вес до беременности – 69 (58–75,25) кг, ИМТ – 29 (25,6–32,8).

Из ЭГЗ в анамнезе были: ветряная оспа и краснуха – у 57,0 % (n = 40); ВБНК и АГ – у 20,0 % (n = 7); БА, хр. гастрит, холецистит, хр. описторхоз – у 13,9 % (n = 7) пациенток без статистически значимых различий (p > 0,05). Заболевания мочевыделительной системы: ББ и ИМВП – у 5,8 % (n = 2); эндокринно-ассоциированные заболевания – гипотиреоз, узловой зоб, сахарный диабет 1-го типа, гипертиреоз, ожирение – у 18,5 % (n = 12) пациенток. В данной группе был выявлен один случай острого нарушения мозгового кровообращения – 1,5 % (n = 1, p > 0,05).

Оценка степени тяжести беременных на момент поступления в стационар в зависимости от волны эпидемии установила статистически значимые различия (p = 0,003, p<sub>1-4</sub> = 0,036, p<sub>2-4</sub> = 0,014) в сторону утяжеления состояния пациенток при поступлении в группах исследования от первой к четвертой волне инфекции (рис. 4). При этом имело место и увеличение числа заболевших беременных с их госпитализацией в ОКБ г. Ханты-Мансийска.

Показатель (степень тяжести COVID-19)/группы

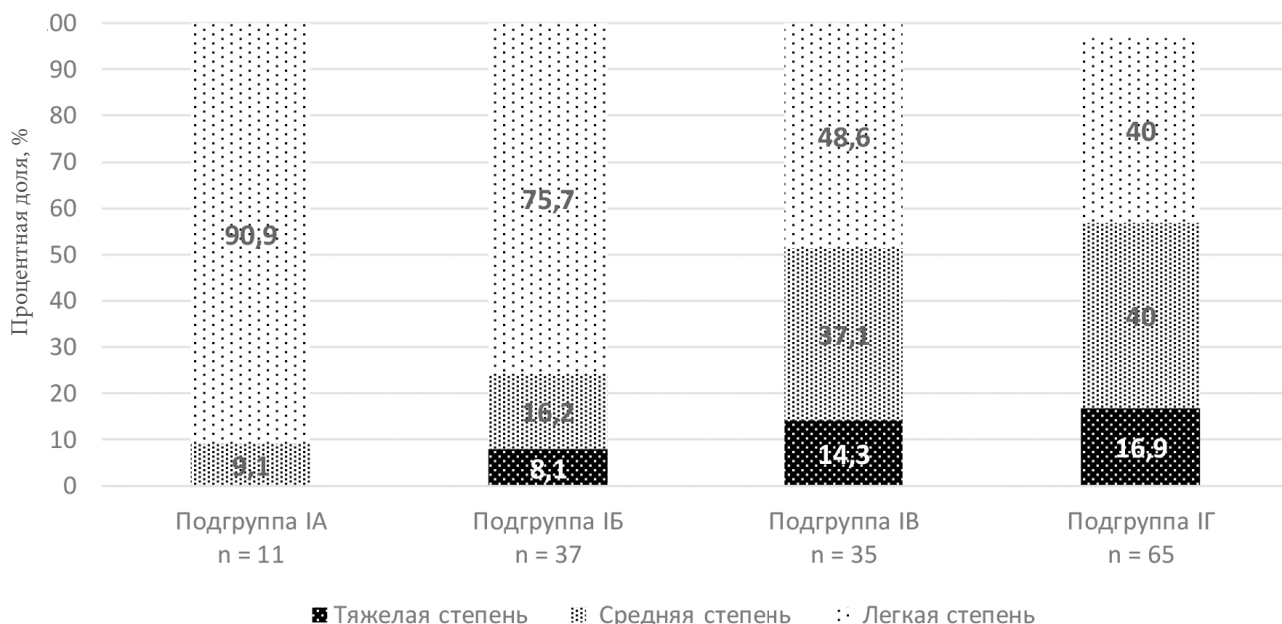


Рис. 4. Степень тяжести заболевания у беременных с COVID-19 при поступлении

У беременных западной медицинской зоны ХМАО-Югры, госпитализированных и родоразрешенных в ОКБ г. Ханты-Мансийска, легкую форму заболевания имели 54,7 %, среднетяжелую – 32,4 %, тяжелую и крайне тяжелую – 12,8 %, пациенток, с приростом среднетяжелых и тяжелых форм в 2021 г.

При анализе тяжести течения заболевания у беременных с COVID-19 при госпитализации в стационар установлено, что у пациенток группы IA ухудшения состояния не было, имела место легкая тяжесть заболевания (90,9 %) и госпитализация осуществлялась в более поздние сроки от его начала.

Анализ времени (сутки) ухудшения состояния беременных с момента постановки диагноза COVID-19 в зависимости от волны инфекции показал: в I, II и III волну эпидемии ухудшения состояния не имели 100,0 %, 81,1 %, 88,6 % заболевших COVID-19 женщин соответственно. И только в IV волну эпидемии отмечен про-

гресс заболеваемости у 33,8 % ( $n = 22$ ) беременных, что в 1,5, 1,2 и 1,3 соответственно превышает показатель предыдущих волн эпидемии (табл. 2). При этом не удалось выявить статистической значимости различий показателя ( $p = 0,069$ ).

Таблица 2

Анализ ухудшения состояния в зависимости от волны COVID-19, абс. (%)

Показатель	Периоды эпидемии COVID-19/группа				Стат. значимость показателей $p$ в группе и при сравнении групп
	Подгруппа IA	Подгруппа IB	Подгруппа IB	Подгруппа IG	
	1	2	3	4	
1–3-е	0 (0,0)	3 (8,1)	3 (8,6)	10 (15,4)	$p = 0,069$
4–7-е	0 (0,0)	2 (5,4)	1 (2,9)	10 (15,4)	
8–11-е	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,1)	
12-е и более	0 (0,0)	2 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Без ухудшения состояния	11 (100,0)	30 (81,1)	31 (88,6)	43 (66,2)	

Примечание: статистически значимых различий показателей не получено.

На вопрос с чем связана несвоевременная госпитализация беременных в стационар – с особенностями течения инфекции или недооценкой степени тяжести заболевания, особенно в начале пандемии, ответ, вероятно, в том, что оба фактора сыграли свою роль. В связи с этим становится понятным, что в каждом случае при оценке качества оказания медицинской помощи необходимо персонализированно подходить к каждому случаю болезни у беременных.

Среди клинических проявлений инфекции выявлены статистически значимые симптомы у болею-

щих в III и IV волну эпидемии, такие как гипертермия фебрильная ( $p_{1-4} = 0,03$ ) и сухой кашель ( $p_{1-3} = 0,02$ ,  $p_{2-3} = 0,003$ ,  $p_{2-4} = 0,007$ ). Все остальные клинические симптомы, описанные в литературе, также выявлялись у беременных, но их частота не имела статистических различий.

Тяжесть госпитализированных была также подтверждена результатами компьютерной томографии (КТ) и необходимостью использования искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при лечении пациенток (табл. 3).

Таблица 3

ПЦР и КТ-диагностика у беременных и родильниц с COVID-19, абс. (%)

Показатель	Периоды эпидемии COVID-19/группа				$\chi^2$	Стат. значимость показателей $p$ , в целом по группам
	Подгруппа IA $n = 11$	Подгруппа IB $n = 37$	Подгруппа IB $n = 35$	Подгруппа IG $n = 65$		
	1	2	3	4		
КТ-признаки пневмонии	2 (18,2)	13 (35,1)	18 (51,4)	37 (56,9)	7,81	$p = 0,03^*$
КТ-1	1 (9,1)	5 (13,5)	7 (20)	25 (38,5)	7,81	$p = 0,01^{**}$
КТ-2	1 (9,1)	6 (16,2)	6 (17,1)	7 (10,8)	7,81	$p = 0,74$
КТ-3	0 (0,0)	2 (5,4)	3 (8,6)	4 (6,2)	7,81	$p = 0,77$
КТ-4	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)	1 (1,5)	7,81	$p = 0,32$
КТ-0	9 (81,8)	23 (62,2)	17 (48,6)	28 (43,1)	7,81	$p = 0,05^*$
Осложненное течение пневмонии	0 (0,0)	5 (13,5)	8 (22,9)	9 (13,8)	7,81	$p = 0,28$

Необходимость в ИВЛ	0 (0,0)	4 (10,8)	5 (14,3)	5 (7,7)	7,81	$p = 0,49$
Прием противовирусных препаратов во время беременности	9 (81,8)	36 (97,3)	35 (100)	57 (87,7)	7,81	$p = 0,04^*$

Примечание: КТ – компьютерная томография; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; различия показателей статистически значимы: при  $*p = 0,05$ ;  $**p = 0,01$  и менее.

Отсутствие рентгенологических признаков пневмонии было максимальным в начале эпидемии – 81,8 % ( $n = 9$ ) с отрицательной динамикой к IV волне эпидемии – 43,1 % ( $n = 28$ ). Более обширное поражение легких КТ-3 и КТ-4 имели 14,3 % ( $n = 5$ )

и 7,7 % ( $n = 5$ ) беременных IB и IG групп соответственно.

При анализе осложнений беременности необходимо было учесть помимо инфекции COVID-19 некоторые показатели акушерско-гинекологического анамнеза (табл. 4).

Таблица 4

**Некоторые показатели акушерско-гинекологического анамнеза у беременных и родильниц с COVID-19, абс. (%)**

Показатель	Периоды эпидемии COVID-19/группа				$\chi^2$	Стат. значимость показателей $p$ , в целом по группам
	Подгруппа IA $n = 11$	Подгруппа IB $n = 37$	Подгруппа IB $n = 35$	Подгруппа IG $n = 65$		
	1	2	3	4		
Репродуктивные потери, за исключением аборт	2 (18,2)	9 (24,3)	7 (20,0)	15 (23,1)	7,81	0,44
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	2 (18,2)	11 (29,7)	14 (40,0)	22 (38,8)	7,81	0,56
Кесарево сечение в анамнезе	1 (9,1)	11 (29,7)	12 (34,3)	16 (24,6)	7,81	0,38

Примечание: статистически значимых различий показателей не получено.

В I волну эпидемии в группе IA было наименьшее количество репродуктивных потерь у пациенток, их акушерско-гинекологический анамнез был наименее отягощен, рубец на матке имели только 9,1 % женщин, однако данные показатели не имели статистических

отличий от данных других групп женщин.

При инфекции COVID-19 нас интересовала частота осложнений, которые развились во время настоящей беременности (табл. 5).

Таблица 5

**Особенности течения беременности у госпитализированных пациенток с COVID-19**

Показатель	Периоды эпидемии COVID-19/группа				$\chi^2$	Стат. значимость показателей $p$ , в целом по группам
	Подгруппа IA $n = 11$	Подгруппа IB $n = 37$	Подгруппа IB $n = 35$	Подгруппа IG $n = 65$		
	1	2	3	4		
Вульвовагинит во время беременности	6 (54,5)	8 (21,6)	1 (2,9)	13 (20,0)	11,34	$p = 0,002^{**}$ $p_{1-2} = 0,03^*$ $p_{1-3} = 0,001^{**}$ $p_{1-4} = 0,01^{**}$ $p_{2-3} = 0,01^{**}$ $p_{3-4} = 0,01^{**}$
Гестационный СД	4 (36,4)	10 (27,0)	6 (17,1)	19 (29,2)	7,81	$p = 0,49$
Гестационная АГ	1 (19,1)	2 (5,4)	1 (2,9)	7 (10,8)	7,81	$P = 0,49$

Железодефицитная анемия, в т.ч. тяжелой степени	7 (63,6)	26 (70,3)	26 (74,3)	33 (50,8)	7,81	$p = 0,07$ $p_{3-4} = 0,02^*$
Пренатальный риск ПЭ/ЗРП высокий	0 (0,0)	2 (5,4)	2 (5,7)	2 (3,1)	7,81	$p = 0,79$
Плацентарные нарушения	3 (27,3)	8 (21,6)	13 (37,1)	22 (33,8)	7,81	$p = 0,48$

Примечание: СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ПЭ/ЗРП – преэклампсия/задержка роста плода; различия показателей статистически значимы при  $*p = 0,05$ ;  $**p = 0,01$  и менее.

К особенностям течения беременности у пациенток, госпитализированных и родоразрешенных в ОКБ, можно отнести высокие показатели железодефицитной анемии у беременных во всех периодах эпидемии – от 50,8 до 70,3 %, развитие гестационного сахарного диабета – от 17,1 % до 36,4 % случаев.

Высокий пренатальный риск преэклампсии/задержки роста плода (ПЭ/ЗРП) при расчете в период первого пренатального скрининга имели 3,1–5,7 % беременных; реализация плацентарных нарушений в виде ЗРП и гемодинамических нарушений маточно-плацентарного кровотока – у каждой четвертой или третьей пациентки, в том числе возможно на фоне COVID-19. Этот вопрос требует дополнительного изучения.

В группах исследования путем кесарева сечения были родоразрешены 27,3 % ( $n = 3$ ) ( $p_{1-2} = 0,04$ ,  $p_{1-3} = 0,03$ ); 62,2 % ( $n = 23$ ); 62,9 % ( $n = 22$ ); 58,5 % ( $n = 38$ ) пациенток соответственно.

У пациенток с COVID-19 преждевременных родов не было у женщин группы IA – 0,0 % ( $p_{1-3} = 0,02$ ,  $p_{1-4} = 0,01$ ); во всех остальных группах показатель составил 18,9 % ( $n = 7$ ,  $p_{2-4} = 0,04$ ); 34,3 % ( $n = 12$ ); 38,5 % ( $n = 25$ ) случаев с увеличением доли преждевременных родов от II к IV волне эпидемии. Данные показатели имели статистические отличия в группах исследования. При этом срок гестации у пациенток, заболевших COVID-19 в октябре 2021 г. и по апрель 2022 г., был самым маленьким и составил в среднем 36,8 (35,1–39,4) недели (табл. 6).

Таблица 6

**Анализ срока гестации, массы новорожденного и его состояния при рождении у госпитализированных с COVID-19, Me (Q25; Q75)**

Показатель	Периоды эпидемии COVID-19/группа				$\chi^2$	Стат. значимость показателей $p$ , в целом по группам
	Подгруппа IA $n = 11$	Подгруппа IB $n = 37$	Подгруппа IB $n = 35$	Подгруппа IG $n = 65$		
	1	2	3	4		
Срок гестации при рождении, недель	39,7 (39,3–40,1)	38,4 (38–40,2)	37 (33,7–40,0)	36,8 (35,1–39,4)	12,51	$p = 0,0063^{**}$
Вес плода, гр	3 513 (3 227–3 940)	3 204 (2 836–3 770)	3 009 (2 571,5–3 602)	2 890 (2 227–3 484)	8,53	$p = 0,03^*$
Рост новорожденного, см	53 (51,5–55)	52 (50–55)	51 (50–53)	50 (47–54)	6,96	$p = 0,07$
Оценка по Апгар на 1-й и 5-й минуте, баллы	7,9 (8–8)/ 8,9 (9–9)	7,7 (8–8)/ 8,3 (8–9)	7,4 (7–8)/ 7,7 (7,5–9)	7,5 (7–8)/ 8,2 (8–9)	2,57/ 8,24	$p = 0,46$ / $p = 0,04$
Перевод в ОРИТН, абс, %	1 (9,1)	2 (5,4)	10 (28,6)	17 (26,2)	7,81	$p = 0,03^*$ $p_{2-3} = 0,009^{**}$ $p_{2-4} = 0,01^{**}$
Наличие COVID-19 у новорожденного, абс, %	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	7,81	$p = 0,38$

Примечание: ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии, различия показателей статистически значимы при  $*p = 0,05$ ;  $**p = 0,01$  и менее.

Вес плода при рождении также имел тенденцию к снижению от I к III и IV волнам заболевания COVID-19 и составил в группе IG в среднем 2 890 (2 227–3 484) (в целом по группе  $p = 0,03$ ). В IG подгруппе женщин

также выявлены случаи рождения с экстремально низкой массой тела у ребенка при сверхранных преждевременных родах. Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии в группах исследований

ИВ и ИГ был осуществлен у каждого 3-го ребенка (в целом по группе  $p = 0,03$ ). При соблюдении всех санитарно-эпидемиологических норм, разобщении матери и ребенка, у одного ребенка при рождении выявлено наличие COVID-19 в содержимом ротоглотки и в плаценте.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при анализе структуры причин критических акушерских состояний у 58 беременных западной медицинской зоны ХМАО-Югры, госпитализированных и родоразрешенных в Перинатальном центре многопрофильной Окружной клинической больницы 3-го уровня г. Ханты-Мансийска в 2021 г. COVID-19 составил 41,4 %, из них: с легкой формой заболевания – 54,7 %, среднетяжелой – 32,4 %, тяжелой – 12,8 %, в т. ч. крайне тяжелой – 2,0 % ( $n = 3$ ) с приростом среднетяжелых и тяжелых форм в 2021 г.

Пациентки с COVID-19 с предполагаемыми штаммами инфицирования вирусом «дельта» и «омикрон» имели максимальное статистически значимое увеличение доли преждевременных родов от II к III и IV волне инфекции (34,3 и 38,5 %) и самый низкий срок родоразрешения – в среднем 36,8 (35,1–39,4) недели, а также наихудшие показатели состояния новорожденных при рождении с переводом в ОПИТН 28,6 и 26,2 % детей соответственно.

В связи с вышесказанным, учет структуры критических акушерских состояний и организационные мероприятия у таких пациенток является резервом снижения не только материнской, но и перинатальной, младенческой заболеваемости и смертности.

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Долгих В. Т., Долгих Т. И. Ведущие патогенетические факторы формирования кишечного синдрома при COVID-19 // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. № 4 (50). С. 74–79. DOI 10.34822/2304-9448-2021-4-74-79.
2. 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.
3. 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/ejo-heart00217.2020.
4. Щелканов М. Ю., Попова А. Ю., Дедков В. Г., Акимкин В. Г., Малеев В. В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 221–246. DOI 10.15789/2220-7619-HOI-1412.
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (утв. Минздравом России 22.02.2022). Доступ из СПС «КонсультантПлюс».
6. Верткин А. Л., Зайратьянц О. В. Подходы к лечению COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений // Медицинский алфавит. 2021. № 7. С. 46–50. DOI 10.33667/2078-5631-2021-7-46-50.
7. Белокриницкая Т. Е., Артымук Н. В., Филиппов О. С., Фролова Н. И. Течение и исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных: эпидемиологическое исследование в Сибири и на Дальнем Востоке // Гинекология. 2021. № 23 (1). С. 43–47. DOI 10.26442/20795696.2021.1.200639.
8. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 5 (утв. Минздравом России 28.12.2021). Доступ из СПС «КонсультантПлюс».
9. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 4 (утв. Минздравом России 05.07.2021). Доступ из СПС «КонсультантПлюс».
10. Филиппов О. С., Гусева Е. В. Материнская смертность в Российской Федерации в 2020 году: первый год пандемии COVID-19 // Проблемы репродукции. 2022. № 28 (1). С. 8–28.
11. Zambrano L. D., Ellington S., Strid P. et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22 – October 3, 2020 // MMWR. 2020. Vol. 69, Is. 44. P. 1641–1647. DOI 10.15585/mmwr.mm6944e3.

### REFERENCES

1. Dolgikh V. T., Dolgikh T. I. Leading Pathogenetic Factors of Intestinal Syndrome Formation in COVID-19 // Vestnik SurGU. Medicina. 2021. No. 4 (50). P. 74–79. DOI 10.34822/2304-9448-2021-4-74-79. (In Russian).
2. Yokota S., Koroiva Y., 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, Education. 2020. No. 9 (4). P. 13–25. DOI 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25. (In Russian).
3. 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/ejo-heart00217.2020.
4. Shchelkanov M. Yu., Popova A. Yu., Dedkov V. G., Akimkin V. G., Maleev V. V. History of Investigation and Current Classification of Coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae) // Russian Journal of Infection and Immunity. 2020. Vol. 10, No. 2. P. 221–246. DOI 10.15789/2220-7619-HOI-1412. (In Russian).
5. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Version 15 (Approved by the Ministry of Healthcare of Russia on February 22, 2022). Accessed through Law assistance system "Consultant Plus". (In Russian).
6. Vertkin A. L., Zairatyants O. V. Approaches to Treatment of COVID-19 from Perspective of Correction of Endotheliopathy and Prevention of Thrombotic Complications // Medical Alphabet. 2021. No. 7. P. 46–50. DOI 10.33667/2078-5631-2021-7-46-50. (In Russian).
7. Belokrinitskaya T. E., Artyuk N. V., Filippov O. S., Frolova N. I. Clinical Course, Maternal and Neonatal Outcomes of COVID-19 Infection in Pregnancy: An Epidemiological Study in Siberia and the Far East // Gynecology. 2021. No. 23 (1). P. 43–47. DOI 10.26442/20795696.2021.1.200639. (In Russian).
8. Organizatsiia okazaniia meditsinskoj pomoshchi beremennym, rozenitsam, rodilnitsam i novorozhdennym pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Version 5 (Approved by the Ministry of Healthcare of Russia on December 28, 2021). Accessed through Law assistance system "Consultant Plus". (In Russian).
9. Organizatsiia okazaniia meditsinskoj pomoshchi beremennym, rozenitsam, rodilnitsam i novorozhdennym pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Version 4 (Approved by the Ministry of Healthcare of Russia on July 5, 2021). Accessed through Law assistance system "Consultant Plus". (In Russian).
10. Filippov O. S., Guseva E. V. Maternal Mortality in the Russian Federation in 2020: The First Year of the Pandemic // Russian Journal of Human Reproduction. 2022. No. 28 (1). P. 8–28. (In Russian).
11. Zambrano L. D., Ellington S., Strid P. et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United

12. Papapanou M., Papaioannou M., Petta A. et al. Maternal and Neonatal Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Pregnancy: An Overview of Systematic Reviews // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, Is. 2. P. 596. DOI 10.3390/ijerph18020596.
13. Жабченко И. А., Лищенко И. С., Геревиц Н. В. COVID-19 и беременность: что нам сегодня известно о перинатальных рисках и путях их минимизации // *Охрана материнства и детства*. 2021. № 1 (37). С. 49–62.
14. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S. A. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Pregnant Women with COVID-19 and Comparison with Control Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Rev Med Virol*. 2021. Vol. 31. P. e2208. DOI 10.1002/rmv.2208.
15. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Nappi L., Scambia G., Berghella V., D'Antonio F. Outcome of Coronavirus Spectrum Infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020. Vol. 2, Is. 2. P. 100107. DOI 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
16. Yan J., Fan C., Juan J. et al. Coronavirus Disease 2019 in Pregnant Women: A Report Based on 116 Cases // *Am J Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 223, Is. 1. P. 111.e1-111.e14. DOI 10.1016/j.ajog.2020.04.014.
17. Демографические процессы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре за 2021 год : стат. материалы. Ханты-Мансийск : Мед. информ.-аналит. центр, 2022.
- States, January 22 – October 3, 2020 // *MMWR*. 2020. Vol. 69, Is. 44. P. 1641–1647. DOI 10.15585/mmwr.mm6944e3.
12. Papapanou M., Papaioannou M., Petta A. et al. Maternal and Neonatal Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Pregnancy: An Overview of Systematic Reviews // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, Is. 2. P. 596. DOI 10.3390/ijerph18020596.
13. Zhabchenko I. A., Lishchenko I. S., Gerevich N. V. COVID-19 and Pregnancy: What We Know Today about Perinatal Risks and Ways of Their Minimization // *Maternal and Child Health*. 2021. No. 1 (37). P. 49–62. (In Russian).
14. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S. A. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Pregnant Women with COVID-19 and Comparison with Control Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Rev Med Virol*. 2021. Vol. 31. P. e2208. DOI 10.1002/rmv.2208.
15. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Nappi L., Scambia G., Berghella V., D'Antonio F. Outcome of Coronavirus Spectrum Infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020. Vol. 2, Is. 2. P. 100107. DOI 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
16. Yan J., Fan C., Juan J. et al. Coronavirus Disease 2019 in Pregnant Women: A Report Based on 116 Cases // *Am J Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 223, Is. 1. P. 111.e1-111.e14. DOI 10.1016/j.ajog.2020.04.014.
17. Demograficheskie protsessy v Khanty-Mansiiskom avtonomnom okruge – lugre za 2021 god : statistical data. Khanty-Mansiysk : Med. inform.-analit. tsentr, 2022. (In Russian).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Е. Н. Васильковская** – заместитель руководителя по акушерству и гинекологии, доцент.

**Е. И. Кутефа** – главный врач, врач акушер-гинеколог.

**А. Э. Каспарова** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по подготовке кадров высшей квалификации и ДПО.

**Л. А. Чегус** – кандидат медицинских наук, доцент.

**Д. В. Реутов** – врач акушер-гинеколог.

**И. Е. Реутова** – ординатор.

**Е. Е. Чёрная** – доцент.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**E. N. Vasilkovskaya** – Deputy Head of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor.

**E. I. Kutefa** – Chief Physician, Obstetrician-Gynecologist.

**A. E. Kasparova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Vice-Rector of Training of Highly Qualified Personnel and Supplementary Vocational Education.

**L. A. Chegus** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.

**D. V. Reutov** – Obstetrician-Gynecologist.

**I. E. Reutova** – Medical Resident.

**E. E. Chyornaya** – Associate Professor.

# КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЙ БАЛАНС И ГАЗОВЫЙ СОСТАВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПРИ НИЗКОЙ ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО ПО ШКАЛЕ АПГАР

Татьяна Николаевна Углева<sup>1✉</sup>, Валентина Геннадьевна Тарабрина<sup>2</sup>,  
Лилия Александровна Алексеенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>2,3</sup>Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>1</sup>tatjana.ugleva@yandex.ru ✉, <http://orcid.org/0000-0003-3653-3696>

<sup>2</sup>valy19894@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3101-6991>

<sup>3</sup>allexa33@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6739-7215>

**Аннотация.** Цель – определить взаимосвязь показателей кислотно-щелочного баланса и газов пуповинной крови и низкой оценки по шкале Апгар у доношенных новорожденных. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование 273 новорожденных детей в Перинатальном центре Окружной клинической больницы (г. Ханты-Мансийск) в период 2015–2018 гг. методом случайного отбора: 63 доношенных новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар < 7 на 1-й мин жизни (основная группа) и 210 доношенных детей с оценкой по шкале Апгар > 7 через 1 мин (группа сравнения). Все новорожденные родились в срок 38–42 недели, были от одноплодных беременностей, без обнаруживаемых пороков развития. Образцы крови были взяты сразу после рождения из пупочной вены после пережатия и пересечения пуповины, а затем отправлены немедленно для анализа с помощью автоматизированного анализатора EASYSSTAT (Medica, США). **Результаты.** Низкая оценка по шкале Апгар на 1-й мин отражает состояние ацидоза при рождении в 62 %, на 5-й мин – в 81 % случаев. Выраженный ацидоз пуповинной крови ( $pH \leq 7,1$ ) в 2 раза чаще наблюдался у новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар на 5-й мин, чем на 1-й мин жизни (33,3 и 68,8 %,  $p = 0,010$ ). Частота неонатального ацидоза даже при нормальном 5-минутном показателе по шкале Апгар была в 4,3 % ( $pH \leq 7,1$ ), в том числе тяжелый ацидоз ( $pH \leq 7,0$ ) – в 0,8 % случаев. Наиболее тесно балльная оценка по Апгар коррелировала с pH крови, чем с другими показателями кислотно-щелочного баланса и газов пуповинной крови. Рекомендуется определение pH пуповинной крови, поскольку оно отражает состояние новорожденного более точно, чем все другие измерения.

**Ключевые слова:** кислотно-щелочной баланс, пуповинная кровь, доношенные новорожденные

**Шифр специальности:** 3.1.21. Педиатрия.

**Для цитирования:** Углева Т. Н., Тарабрина В. Г., Алексеенко Л. А. Кислотно-щелочной баланс и газовый состав пуповинной крови при низкой оценке состояния доношенного новорожденного по шкале Апгар // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 32–39. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-32-39.

## ВВЕДЕНИЕ

Оценка по шкале Апгар была предложена в 1952 г. как средство быстрой оценки клинического статуса новорожденного и в настоящее время остается общепринятым методом оценки состояния детей после рождения [1]. Первоначально шкала Апгар была разработана с целью оценки необходимости вмешательства через 1 мин при нарушениях дыхания у только что родившегося ребенка, однако в современной неонатальной реанимации предусмотрено начало реанимации еще до определения таких нарушений [2, 3]. Оценка по шкале Апгар включает окраску кожных покровов, частоту сердечных сокращений, рефлексы, мышечный тонус, дыхание и регистрируется через 1 и 5 мин у всех новорожденных. Если через 5 мин ребенок имеет оценку менее 7 баллов, рекомендуется продолжать оценку с 5-минутными интервалами до 20 мин в качестве мониторинга реакции на проведение реанимационных мероприятий [4].

Оценка по шкале Апгар может варьироваться в зависимости от гестационного возраста, веса при рождении, инфицирования, родового травматизма, назначением матери седативных препаратов и анестезии, а также врожденных аномалий [4, 5].

Низкий балл по шкале Апгар от 0 до 1 на 1-й мин не предсказывает неблагоприятных клинических исходов, поскольку большинство новорожденных даже с очень низкими 1-минутными баллами могут иметь нормальные баллы к 5 мин. Низкие оценки по шкале Апгар (< 5 баллов) через 5 и 10 мин коррелируют со смертностью и могут указывать на повышенный риск неблагоприятных неврологических исходов [5].

Таким образом, оценка по шкале Апгар ограничена тем, что она дает несколько субъективную информацию о состоянии ребенка в данный момент време-



ни. Исходя из этого, знание кислотно-основного статуса (КОС) и обнаружение ацидоза в пуповинной крови могут служить чувствительным и полезным компонентом в оценке риска заболеваемости и смертности новорожденного. Анализ газов пуповинной крови является точным и проверенным инструментом для оценки ацидоза и степени гипоксемии новорожденных во время родов [6].

Анализ пуповинной крови отражает картину кислотно-щелочного баланса ребенка в момент рождения после пережатия пуповины. Если  $pH < 7,0$  при рождении, то это доказывает, что у ребенка была внутриутробная гипоксия, и такие новорожденные подвергаются высокому риску неблагоприятного исхода. Наоборот, нормальные результаты газов пуповинной крови как артериальной, так и венозной в сочетании с удовлетворительным клиническим состоянием ребенка обычно позволяют предполагать отсутствие внутриутробной гипоксии [6].

Компонентами КОС пуповинной крови, которые чаще всего используются исследователями в качестве средства оценки состояния новорожденных, являются  $pH$  и избыток оснований (base excess, BE). Эпидемиологические данные продемонстрировали повышенный риск тяжелой неврологической заболеваемости и смертности при  $pH \leq 7,0$  пуповинной крови, поро-

говый  $pH 7,10$  – неблагоприятные неврологические исходы, а «идеальный»  $pH$  артериальной крови пуповины составляет  $7,26-7,30$  [7].

В результате анализа газов пуповинной крови были определены нормальные референтные значения у 160 новорожденных с оценкой по шкале Апгар не менее 7 через одну и пять минут после родов. Расчетный референтный диапазон  $pH$  пуповинной артерии составлял  $7,18-7,42$ ;  $pO_2 - 6,43-29,43$  мм рт. ст.,  $pCO_2 - 33,44-66,56$  мм рт. ст. и  $HCO_3 - 15,60-30,70$  мэкв/л. Референтный диапазон, полученный для пуповинного венозного  $pH$ , составлял  $7,28-7,44$ ;  $pO_2 - 13,97-37,13$  мм рт. ст.,  $pCO_2 - 30,70-57,0$  мм рт. ст. и для  $HCO_3 - 18,50-29,90$  мэкв/л [8].

Анализ газового состава и кислотно-щелочного баланса уже при рождении позволяет выявлять новорожденных с риском развития энцефалопатии, и тестирование газов пуповинной крови используется у младенцев с  $pH \leq 7,10$  крови пуповины как критерий скрининга неонатальной и своевременного выявления умеренной или тяжелой энцефалопатии [9]. Новорожденные с легкой ацидезией ( $pH$  пупочной артерии  $7,11-7,19$ ) демонстрировали повышенный риск комбинированной заболеваемости по сравнению с новорожденными с нормальным  $pH$  пупочной артерии ( $\geq 7,20$ ) [10]. В некоторых исследованиях было выявлено

## Original article

## ACID-BASE BALANCE AND GAS COMPOSITION OF THE UMBILICAL CORD BLOOD IN THE FULL-TERM NEWBORNS WITH A LOW APGAR SCORE

Tatyana N. Ugleva<sup>1</sup>✉, Valentina G. Tarabrina<sup>2</sup>, Liliya A. Alekseenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>2,3</sup>District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>1</sup>tatjana.ugleva@yandex.ru ✉, <http://orcid.org/0000-0003-3653-3696>

<sup>2</sup>valy19894@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3101-6991>

<sup>3</sup>allexa33@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6739-7215>

**Abstract. The study aims** to determine the relation between the indicators of acid-base balance and umbilical cord blood gases in full-term newborns with a low Apgar score. **Materials and methods.** A retrospective cohort study of 273 newborns in the Perinatal Center of the Khanty-Mansiysk was conducted by random selection for the period of 2015–2018. The main group consisted of 63 full-term newborns with a low Apgar score of  $< 7$  at the 1st minute of life. The comparison group consisted of 210 full-term newborns with an Apgar score of  $> 7$  at the 1st minute after birth. Born at 38–42 weeks from single pregnancies, all newborns showed no malformations. As soon as the umbilical cord was clamped and cut, the blood samples were taken from the umbilical vein to be analyzed with an automated EASYSSTAT analyzer (Medica, USA). **Results.** A low Apgar score at the 1st minute reflects the state of acidosis at birth in 62 % of cases, at the 5th minute – in 81 %. Significant cord blood acidosis ( $pH \leq 7.1$ ) was observed 2 times more often in newborns with a low Apgar score at the 5th minute of life than at the 1st minute (33.3 and 68.8 %,  $p = 0.010$ ). The frequency of neonatal acidosis, even with a normal Apgar score at the 5th minute, was detected in 4.3 % of cases ( $pH \leq 7.1$ ), and severe case of acidosis ( $pH \leq 7.0$ ) in 0.8 %. An Apgar score correlated more closely with  $pH$  of blood than with acid-base balance and umbilical cord blood gases. It is recommended to determine the  $pH$  of umbilical cord blood as it reflects the condition of the newborn more accurately than other indicators.

**Keywords:** acid-base balance, umbilical cord blood, full-term newborns

**Code:** 3.1.21. Pediatrics.

**For citation:** Ugleva T. N., Tarabrina V. G., Alekseenko L. A. Acid-Base Balance and Gas Composition of the Umbilical Cord Blood in the Full-Term Newborns with a Low Apgar Score // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 32–39. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-32-39.

но значимо низкое содержание кислорода ( $pO_2$ ) в пуповинной крови, однако этот показатель, по мнению авторов, является плохим предиктором неонатальной заболеваемости у доношенных новорожденных [11].

Проведенный систематический обзор и метаанализ показал, что низкий pH крови пуповины  $< 7,0$  был достоверно связан с неонатальной смертностью, гипоксической ишемической энцефалопатией, внутрижелудочковым кровоизлиянием, перивентрикулярной лейкомаляцией и церебральным параличом [12].

Новорожденные с pH крови пуповины  $< 7,00$  с большей вероятностью имели более низкие баллы по шкале Апгар (через 1, 5, 10 мин), дольше получали вентиляцию под положительным давлением менее пяти минут, наблюдалась умеренная или тяжелая энцефалопатия, электрографические судороги и более высокий уровень смертности [9].

Таким образом, с целью оценки уровня гипоксии плода в родах и дифференцировки ее с другой патологией применяется определение показателей КОС крови пуповины. Несмотря на достаточно интенсивные исследования в этом направлении, наличие взаимосвязи изменений КОС пуповинной крови с оценкой по шкале Апгар, а также критерии нормы и патологии до сих пор остаются спорными.

**Цель** – определить взаимосвязь показателей кислотно-основного статуса и газов пуповинной крови с низкой оценкой по шкале Апгар у доношенных новорожденных.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование 273 новорожденных детей в Перинатальном центре Окружной клинической больницы (ОКБ) г. Ханты-Мансийска в период 2015–2018 гг. методом случайного отбора по таблице случайных цифр. Для исследования были отобраны две группы новорожденных. Группа I (основная) состояла из 63 доношенных новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар  $< 7$  на 1-й мин жизни. Этим пациентам был установлен диагноз «асфиксия при рождении» (P21). Группа II (сравнения) состояла из 210 доношенных детей с оценкой по шкале Апгар  $> 7$  через 1 мин без установленного диагноза «асфиксия при рождении» (P21). Все новорожденные родились в сроке 38–42 недели, были от одноплодных беременностей, без обнаруживаемых пороков развития. Критериями исключения были видимые врожденные аномалии при рождении, тяжелые формы гемолитической болезни плода и новорожденного, многоплодная беременность. Материалом для исследования послужила пуповинная кровь. Образцы

крови были взяты сразу после рождения из пуповинной вены в родовом зале или операционной после пережатия и пересечения пуповины, а затем отправлены немедленно на анализ КОС и газов крови. С помощью автоматизированного анализатора EASYSTAT (Medica, США) определяли pH, парциальное давление  $CO_2$  ( $pCO_2$ ), парциальное давление  $O_2$  ( $pO_2$ ), бикарбонатный буфер ( $HCO_3$ ), базовый остаток экстраклеточной жидкости BE-ECF (base excess – extracellular fluid) и базовый остаток крови – BE-B (base excess) в гепаринизированной цельной пуповинной крови. Когорта была стратифицирована по pH крови пуповины на нормальное состояние КОС ( $pH \geq 7,20$ ), легкий ацидоз ( $pH 7,11–7,19$ ), выраженный ацидоз ( $pH 7,00–7,10$ ) и тяжелый ацидоз ( $pH \leq 7,00$ ). Исследовали материнские факторы: возраст матери, паритет, положение плода, характер родоразрешения. Характеристики пациента включали гестационный возраст, пол, массу, длину тела и окружность головы при рождении, оценку по шкале Апгар (через одну и пять минут). Значение исследуемых величин представляли в виде непараметрических данных Me (Q25; Q75), медианы в зависимости от вида распределения и 95 %-го доверительного интервала (95 % ДИ). Сравнения проводились с использованием U-критерия Манна – Уитни для непрерывных переменных и критерия  $\chi^2$  Пирсона для категориальных переменных. Значение вероятности  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В Перинатальном центре ОКБ г. Ханты-Мансийска за период 2018–2021 гг. родилось всего 8 742 ребенка, из них доношенных – 8 106 (92,7 %). Частота перинатальной асфиксии, включая внутриутробную гипоксию (P20) и асфиксию при родах (P21), за последние четыре года составила от 4,2 до 7,7 % (в среднем 5,8 %) от общего числа всех родившихся детей (форма № 32) (табл. 1). Среди доношенных новорожденных внутриутробная гипоксия (P20) и асфиксия при родах (P21) наблюдались у 349 детей из 8 106 родившихся в срок, частота перинатальной асфиксии у них составила 4,3 % согласно отчетной форме № 32. Значительно выше частота гипоксии плода и асфиксии новорожденного установлена среди недоношенных новорожденных – у 159 из 636 родившихся преждевременно (25,0 %), в отличие от доношенных детей (4,3 %,  $p < 0,05$ ). Особенно высокая встречаемость перинатальной асфиксии характерна для детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) при рождении – у 52 из 67 родившихся, что составило 77,6 % (табл. 1).

Таблица 1

**Частота перинатальной асфиксии у новорожденных в Перинатальном центре Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска за период 2018–2021 гг.**

Показатель	Годы			
	2018	2019	2020	2021
Количество родившихся детей, n	2 112	2 206	2 185	2 239
- из них доношенных, n (%)	1 963 (92,9)	2 050 (92,9)	2 022 (92,5)	2 071 (92,4)

- из них недоношенных, n (%)	149 (7,0)	156 (7,0)	163 (7,45)	168 (7,5)
- из них с ОНМТ и ЭНМТ, n (%)	17 (0,8)	17 (0,7)	16 (0,73)	17 (0,75)
Количество новорожденных с асфиксией при рождении, n (%), в том числе:	89 (4,2)	170 (7,7)	120 (5,5)	129 (5,7)
- доношенных, n (%)	59 (3,0)	123 (6)	74 (3,65)	93 (4,4)
- недоношенных, n (%)	30 (20,1)	47 (30,1)	46 (28,2)	36 (21,4)
в том числе:				
- дети с ОНМТ и ЭНМТ, n (%)	11 (64,7)	10 (58,8)	15 (93,7)	16 (94,1)

Примечание: ОНМТ – очень низкая масса тела, ЭНМТ – экстремально низкая масса тела.

По результатам исследования, в основной группе у всех новорожденных, согласно критериям включения, была низкая оценка по шкале Апгар на 1-й мин (< 7). 12 из 63 (19,0 %) имели оценку по шкале Апгар 0–3 балла через 1 мин жизни, и им был установлен диагноз «тяжелая асфиксия при рождении». У 51 (81 %) ребенка оценка по шкале Апгар на 1-й мин жизни составила 4–6 баллов и установлен диагноз «умеренной

асфиксии при рождении». У 16 из 63 (25,4 %) новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й мин сохранялась низкая оценка по шкале Апгар (< 7) и на 5-й минуте жизни.

Как следует из табл. 2, средняя оценка по шкале Апгар достоверно ниже в основной группе новорожденных на 1-й и 5-й мин жизни по сравнению с контролем.

**Акушерский анамнез и антропометрические данные доношенных новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар**

Таблица 2

Показатели	Дети с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин < 7 n = 63	Дети с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин ≥ 7 n = 210	U-критерий Манна – Уитни, Хи-квадрат, p
Возраст матери, год, Me [Q1; Q3]	30,0 [25; 33]	29,0 [25; 32]	7 170,5* 0,311
Срок гестации, нед, Me [Q1; Q3]	40,0 [39; 40]	39,0 [38; 40]	8 262* <b>0,002</b>
Паритет, Me [Q1; Q3]	1,0 [1; 2]	1,0 [1; 2]	4 991* <b>0,002</b>
Первородящие, n (%)	36 (57,1)	66 (31,4)	13,692** <b>&lt; 0,001</b>
Патологическое положение плода (ягодичное, поперечное, ножное, тазовое, косое), n (%)	5 (7,9)	8 (3,8)	1,820** 0,178
Кесарево сечение, n (%)	19 (30,2)	68 (32,4)	0,110** 0,740
Мальчики/девочки, n	37/26	105/105	1,480** 0,224
Масса тела, г, Me [Q1; Q3]	3 540,0 [3 210; 3 885]	3 460,0 [3 220; 3 730]	7 335* 0,19
Длина тела, см, Me [Q1; Q3]	53,0 [51,5; 54,5]	52,0 [51; 54]	7 460,5* 0,12

Окружность головы, см, Me [Q1; Q3]	35,0 [35; 36]	35,0 [34; 36]	7 699,5* <b>0,042</b>
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, Me [Q1; Q3]	5,0 [4; 6]	8,0 [8; 9]	0* <b>&lt; 0,001</b>
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, Me [Q1; Q3]	7,0 [6,5; 7]	9,0 [8; 9]	579* <b>&lt; 0,001</b>

Примечание: p – уровень значимости;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  – при сравнении основной группы с группой сравнения; \* – U-критерий Манна – Уитни, \*\* – критерий Хи-квадрат.

Материнские характеристики у новорожденных основной группы и группы сравнения были сходны в отношении среднего возраста матерей, частоты патологического положения плода и частоты оперативного родоразрешения (в группе детей с низкой оценкой по шкале Апгар значимо выше был срок гестации, хотя все беременности были доношенными, значимо меньше был паритет у матери и преобладали первородящие женщины). По антропометрическим характеристикам между группами новорожденных с низкой и с нормальной оценкой по шкале Апгар значимых отличий по массе и длине тела при рождении не выявлено (табл. 2). Однако у новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й мин значимо больше был средний размер окружности головы

при рождении в сравнении с группой контроля. Эти факторы как материнские, так и со стороны плода и новорожденного можно рассматривать как связанные с низкой оценкой по шкале Апгар при рождении доношенного ребенка.

Ацидоз при рождении, а также гиперкапния и гипоксемия были характерными для новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й мин. Об этом свидетельствует значимо низкое среднее значение pH пуповинной крови, а также достоверно высокие средние значения содержания  $pCO_2$  и значимо ниже парциальное напряжение  $O_2$  ( $pO_2$ ) у новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте, чем в группе новорожденных с нормальной оценкой по шкале Апгар (табл. 3).

Таблица 3

Показатели КОС пуповинной крови доношенных новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар

Показатели КОС пуповинной крови	Дети с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин < 7 n = 63	Дети с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин $\geq 7$ n = 210	U-критерий Манна – Уитни, p
pH, Me [Q1; Q3]	7,18 [7,05; 7,25]	7,34 [7,29; 7,37]	1 634,5 <b>&lt; 0,001</b>
$pCO_2$ , мм рт. ст, Me [Q1; Q3]	48,65 [36,97; 62,57]	33,9 [29,2; 41,9]	9 955,5 <b>&lt; 0,001</b>
$pO_2$ , мм рт. ст, Me [Q1; Q3]	22,95 [12,57; 38,27]	41,6 [33,2; 52,75]	3 064 <b>&lt; 0,001</b>
$SO_2$ %, Me [Q1; Q3]	60,4 [41,4; 85,1]	73,35 [56,62; 86,8]	2 390,5 0,071
$HCO_3^-$ , ммоль/л, Me [Q1; Q3]	16,1 [13,67; 17,55]	18,1 [16,87; 19,9]	2 982 <b>&lt; 0,001</b>
BE-ECF, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	-10,0 [-12; -8,5]	-7,8 [-11,1; -6,1]	828,5 <b>&lt; 0,001</b>
BE-B, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	-8,7 [-11,1; -7,4]	-5,7 [-7,1; -4,3]	596,5 <b>&lt; 0,001</b>

Примечание: p – уровень значимости;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  – при сравнении основной группы с группой сравнения.

Не выявлено различий в среднем значении сатурации кислорода между группами.

Мы предполагаем, что гиперкапния и гипоксемия плода и новорожденного возникает в результате нарушения трансплацентарного газообмена диффузии кислорода и транспорта кислорода от матери к плоду и приводит к развитию респираторного ацидоза при рождении. Гиперкапния и гипоксемия и связанный с ними ацидоз являются ведущими звеньями патогенеза

асфиксии при рождении. Также у новорожденных основной группы получены худшие результаты с выраженным дефицитом оснований (BE-ECF и BE-B) и низким уровнем  $\text{HCO}_3^-$ , что отражает метаболический компонент в развитии у них ацидоза.

Степень тяжести ацидоза пуповинной крови у новорожденных с низкой и нормальной оценкой по шкале Апгар представлена в табл. 4.

Таблица 4

**рН пуповинной крови доношенных новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте**

Показатели рН	Пуповинная кровь доношенных новорожденных		Критерий Хи-квадрат р
	с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте < 7 n = 63, %	с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте ≥ 7 n = 210, %	
рН ≤ 7,0	8 (12,7)	0 (0)	27,472 < 0,001
рН ≤ 7,1	21 (33,3)	0 (0)	87,083 < 0,001
рН ≤ 7,2	39 (61,9)	17 (8,1)	86,058 < 0,001
рН > 7,2	24 (38,1)	193 (91,9)	86,058 < 0,001

Примечание: р – уровень значимости;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  – при сравнении основной группы с группой сравнения.

В целом, ацидоз при рождении (рН ≤ 7,2) у новорожденных с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин < 7, которым был установлен диагноз «асфиксия при рождении», наблюдался в 61,9 % случаях, у остальных 38,1 % новорожденных с асфиксией рН пуповинной крови был ≥ 7,2, что относится к нормальному значению КОС. Это свидетельствует о том, что оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й мин отражает состояние ацидоза при рождении только в 62 % наблюдений.

Результаты нашего исследования демонстрируют частоту неонатального ацидоза у 81,2 % новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар на 5-й мин жизни, что статистически значимо не отличалось, чем при низкой оценке по шкале Апгар на 1-й минуте (61,9 %, Хи-квадрат = 2.123,  $p > 0,05$ ). Однако частота выраженного ацидоза пуповинной крови (рН ≤ 7,1) значимо выше у новорожденных при низкой оценке по шкале Апгар на 5-й мин, чем на 1-й мин (Хи-квадрат = 6.641,  $p < 0,05$ ) (табл. 5).

Таблица 5

**рН пуповинной крови доношенных новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте**

Показатели рН	Пуповинная кровь доношенных новорожденных, n = 259		Хи-квадрат, р
	с оценкой по шкале Апгар на 5-й мин < 7, n = 16, %	с оценкой по шкале Апгар на 5-й мин ≥ 7, n = 257, %	
рН ≤ 7,0	6 (37,5)	2 (0,8)	71,405 < 0,001
рН ≤ 7,1	11 (68,8)	11 (4,3)	84,495 < 0,001
рН ≤ 7,2	13 (81,2)	43 (16,7)	38,454 < 0,001
рН > 7,2	3 (18,8)	214 (83,3)	38,454 < 0,001

Примечание: р – уровень значимости;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  – при сравнении основной группы с группой сравнения.

Мы выявили, что ацидоз при рождении наблюдается у 16,7 % детей даже при нормальном 5-минутном показателе по шкале Апгар. У новорожденных с оценкой по шкале Апгар на 5-й мин  $\geq 7$  частота тяжелого ацидоза пуповинной крови ( $\text{pH} \leq 7,0$ ) составила 0,8 %, менее тяжелый ацидоз ( $\text{pH} \leq 7,1$ ) наблюдался у 4,3 % пациентов. Эти данные практически полностью совпадают с аналогичными данными у 26 669 новорожденных с 5-минутной оценкой по шкале Апгар  $\geq 7$  (соответственно частота ацидоза 0,5 % при  $\text{pH} \leq 7,0$  и 3,4 % при  $\text{pH} \leq 7,1$ ) в исследовании B. A. Sabol, A. B. Caughey [13].

Результаты нашего исследования показали, что тяжелая степень ацидоза при рождении ( $\text{pH} \leq 7,0$ ) наблюдалась у 37,5 % доношенных новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар на 5-й мин.

Эти результаты полностью совпадают с исследованием A. Locatelli [14], где авторы обнаружили, что ацидоз присутствует у 38 % доношенных детей с низким показателем по шкале Апгар. Авторы выявили, что причина ацидоза при рождении в основном связана с преэклампсией, отслойкой плаценты и массой тела при рождении. Низкий уровень pH пуповинной крови связан с неблагоприятным непосредственным исходом с точки зрения неврологических отклонений и плохими конечными исходами с точки зрения смертности.

Для анализа взаимосвязи между оценкой по шкале Апгар и показателями КОС пуповинной крови был использован корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (табл. 6).

Таблица 6

**Корреляция оценки по шкале Апгар с показателями КОС пуповинной крови доношенных новорожденных**

Показатели КОС	Оценка по шкале Апгар на 1-й мин. Коэффициент корреляции Пирсона	p	Оценка по шкале Апгар на 5-й мин. Коэффициент корреляции Пирсона	p
pH	0.732	$p < 0,001$	0.688	$p < 0,001$
pCO <sub>2</sub>	-0.439	$p < 0,001$	-0.291	$p < 0,001$
pO <sub>2</sub>	0.372	$p < 0,001$	0.308	$p < 0,001$
SO <sub>2</sub>	0.268	$p < 0,001$	0.228	$p < 0,001$
HCO <sub>3</sub>	0.195	$p < 0,01$	0.164	$p < 0,01$
BE-ECF	0.286	$p < 0,001$	0.278	$p < 0,001$
BE-B	0.321	$p < 0,001$	0.295	$p < 0,001$

Примечание: p – уровень значимости;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  – при сравнении основной группы с группой сравнения

Установлена статистически значимая сильная корреляционная связь между уровнем оценки по шкале Апгар как на 1-й мин, так и на 5-й мин жизни и показателем pH пуповинной крови (табл. 6), указывающая, что эти два показателя дополняют друг друга при оценке состояния новорожденных при рождении и прогнозе неонатальной заболеваемости. Подобные значимые зависимости между оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин и pH крови пуповины были обнаружены в исследовании W. Syed, N. Liaqat [15].

Аналогично значимая корреляционная, но уже обратная связь была отмечена между оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах и pCO<sub>2</sub> пуповинной крови. Исследование показало также корреляцию между другими показателями КОС и оценкой по шкале Апгар новорожденных на 1-й и 5-й мин, но уже менее сильную. Наиболее слабая корреляция выявлена между уровнем HCO<sub>3</sub> пуповинной крови и оценкой по шкале Апгар (табл. 6).

Таким образом, оценка по шкале Апгар для неонатальной оценки при рождении является универсальной практикой, но не отражает состояние кислотно-щелочного баланса новорожденных, а только в сочетании с анализом КОС и газов пуповинной крови дает точную оценку состояния новорожденных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ показал, что pH крови пуповины лучше всего коррелирует с показателями по шкале Апгар по сравнению со всеми другими измерениями КОС и газов пуповинной крови. Рекомендуется определение pH пуповинной крови, поскольку оно отражает состояние новорожденного более точно, чем все другие измерения. Дополнительные измерения повышают вероятность уточнения характера ацидоза. Значение pH пуповинной крови чрезвычайно полезно для подтверждения диагноза асфиксии при рождении при низкой оценке по шкале Апгар у новорожденного.

Выраженный ацидоз пуповинной крови ( $\text{pH} \leq 7,1$ ) в 2 раза чаще наблюдался у новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар на 5-й мин, чем на 1-й мин жизни (33,3 и 68,8 %,  $p = 0,010$ ). Результаты нашего исследования демонстрируют частоту неонатального ацидоза даже при нормальном 5-минутном показателе по шкале Апгар: выраженный ацидоз ( $\text{pH} \leq 7,1$ ) – в 4,3 %, тяжелый ацидоз ( $\text{pH} \leq 7,0$ ) – в 0,8 % случаев.

Исследование газов пуповинной крови в условиях низкой оценки по шкале Апгар чрезвычайно важно. Учитывая риск неонатальной ацидемии, именно оценка по шкале Апгар на 5-й мин жизни является определяющей и связана с более высокими показателями неблагоприятных исходов даже у

новорожденных с нормальными оценками по шкале Апгар, поэтому определение КОС и газов пуповинной крови во время родов является клинически полезной практикой для лучшей стратификации уровней неонатального риска.

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant // *Curr Res Anesth Analg*. 1953. Vol. 32, Is. 4. P. 260–267.
2. Антонов А. Г., Буров А. А., Володин Н. Н., Горев В. В., Дегтярев Д. Н. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале: метод. письмо // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2020. № 1 (27). С. 34–52.
3. Committee Opinion No. 644: The Apgar Score // *Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 126, Is. 4. P. e52–e55.
4. Simon L. V., Hashmi M. F., Bragg B. N. APGAR Score // *StatPearls*. 2022.
5. Gillam-Krakauer M., Gowen Jr C. W. Birth Asphyxia // *StatPearls*. 2021.
6. Armstrong L., Stenson B. J. Use of Umbilical Cord Blood Gas Analysis in the Assessment of the Newborn // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007. Vol. 92, Is. 6. P. F430–F434.
7. Yeh P., Emary K., Impey L. The Relationship between Umbilical Cord Arterial pH and Serious Adverse Neonatal Outcome: Analysis of 51,519 Consecutive Validated Samples // *BJOG*. 2012. Vol. 119, Is. 7. P. 824–831.
8. Manomayangkul K., Siriussawakul A., Nimmannit A. et al. Reference Values for Umbilical Cord Blood Gases of Newborns Delivered by Elective Cesarean Section // *J Med Assoc Thai*. 2016. Vol. 99, Is. 5. P. 611–617.
9. Vesoulis Z. A., Liao S. M., Rao R. et al. Re-examining the Arterial Cord Blood Gas pH Screening Criteria in Neonatal Encephalopathy // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018. Vol. 103, Is. 4. P. F377–F382.
10. Bailey E. J., Frolova A. I., López J. D. et al. Mild Neonatal Acidemia is Associated with Neonatal Morbidity at Term // *Am J Perinatol*. 2021. Vol. 38, Is. S 01. P. e155–e161.
11. Raghuraman N., Temming L. A., Stout M. J. et al. Umbilical Cord Oxygen Content and Neonatal Morbidity at Term // *Am J Perinatol*. 2018. Vol. 35, Is. 4. P. 331–335.
12. Malin G. L., Morris R. K., Khan K. S. Strength of Association between Umbilical Cord pH and Perinatal and Long Term Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis // *BMJ*. 2010. Vol. 340. P. c1471.
13. Sabol B. A., Caughey A. B. Acidemia in Neonates with a 5-Minute Apgar Score of 7 or Greater – What Are the Outcomes? // *Am J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 215, Is. 4. P. 486.E1–486.E6.
14. Locatelli A., Incerti M., Ghidini A. et al. Factors Associated with Umbilical Artery Acidemia in Term Infants with Low Apgar Scores at 5 Min // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008. Vol. 139, Is. 2. P. 146–150.
15. Syed W., Liaqat N., Qazi Q., Yasmeen S. Relationship between Immediate Postpartum Umbilical Cord pH, Fetal Distress and Neonatal Outcome // *Pak J Med Sci*. 2020. Vol. 36, Is. 7. P. 1529–1532.

## REFERENCES

1. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant // *Curr Res Anesth Analg*. 1953. Vol. 32, Is. 4. P. 260–267.
2. Antonov A. G., Burov A. A., Volodin N. N., Gorev V. V., Degtyarev D. N. Neonatal Resuscitation and Stabilization in Delivery Room. Methodological Letter // *Neonatology: News, Views, Education*. 2020. No. 1 (27). P. 34–52. (In Russian).
3. Committee Opinion No. 644: The Apgar Score // *Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 126, Is. 4. P. e52–e55.
4. Simon L. V., Hashmi M. F., Bragg B. N. APGAR Score // *StatPearls*. 2022.
5. Gillam-Krakauer M., Gowen Jr C. W. Birth Asphyxia // *StatPearls*. 2021.
6. Armstrong L., Stenson B. J. Use of Umbilical Cord Blood Gas Analysis in the Assessment of the Newborn // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007. Vol. 92, Is. 6. P. F430–F434.
7. Yeh P., Emary K., Impey L. The Relationship between Umbilical Cord Arterial pH and Serious Adverse Neonatal Outcome: Analysis of 51,519 Consecutive Validated Samples // *BJOG*. 2012. Vol. 119, Is. 7. P. 824–831.
8. Manomayangkul K., Siriussawakul A., Nimmannit A. et al. Reference Values for Umbilical Cord Blood Gases of Newborns Delivered by Elective Cesarean Section // *J Med Assoc Thai*. 2016. Vol. 99, Is. 5. P. 611–617.
9. Vesoulis Z. A., Liao S. M., Rao R. et al. Re-examining the Arterial Cord Blood Gas pH Screening Criteria in Neonatal Encephalopathy // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018. Vol. 103, Is. 4. P. F377–F382.
10. Bailey E. J., Frolova A. I., López J. D. et al. Mild Neonatal Acidemia is Associated with Neonatal Morbidity at Term // *Am J Perinatol*. 2021. Vol. 38, Is. S 01. P. e155–e161.
11. Raghuraman N., Temming L. A., Stout M. J. et al. Umbilical Cord Oxygen Content and Neonatal Morbidity at Term // *Am J Perinatol*. 2018. Vol. 35, Is. 4. P. 331–335.
12. Malin G. L., Morris R. K., Khan K. S. Strength of Association between Umbilical Cord pH and Perinatal and Long Term Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis // *BMJ*. 2010. Vol. 340. P. c1471.
13. Sabol B. A., Caughey A. B. Acidemia in Neonates with a 5-Minute Apgar Score of 7 or Greater – What Are the Outcomes? // *Am J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 215, Is. 4. P. 486.E1–486.E6.
14. Locatelli A., Incerti M., Ghidini A. et al. Factors Associated with Umbilical Artery Acidemia in Term Infants with Low Apgar Scores at 5 Min // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008. Vol. 139, Is. 2. P. 146–150.
15. Syed W., Liaqat N., Qazi Q., Yasmeen S. Relationship between Immediate Postpartum Umbilical Cord pH, Fetal Distress and Neonatal Outcome // *Pak J Med Sci*. 2020. Vol. 36, Is. 7. P. 1529–1532.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Т. Н. Углева** – доктор медицинских наук, доцент.  
**В. Г. Тарабрина** – врач неонатолог-реаниматолог.  
**Л. А. Алексеенко** – врач неонатолог-реаниматолог.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**T. N. Ugleva** – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor.  
**V. G. Tarabrina** – Neonatologist-Resuscitator.  
**L. A. Alekseenko** – Neonatologist-Resuscitator.

## РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКА ДИВЕРТИКУЛОВ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

Дания Аббасовна Абдулхакова<sup>1✉</sup>, Рустам Аббасович Абдулхаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, Казань, Россия

<sup>1</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М. З. Сигала Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия

<sup>1</sup>dabdulchakova@gmail.com✉, <http://orcid.org/0000-0003-0003-6524>

<sup>2</sup>rustemabdul@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

**Аннотация.** Цель – анализ возможностей классического многоосевого полипозиционного рентгенологического исследования в диагностике дивертикулов пищевода и желудка, а также их осложнений. **Материалы и методы.** Проведено классическое многоосевое полипозиционное рентгенологическое исследование органов грудной клетки, пищевода и желудка с бариевой взвесью 112 пациентов с дивертикулами пищевода (108) и желудка (4). **Результаты.** У 93 пациентов выявлены пульсионные дивертикулы пищевода, у 5 – тракционные, у 10 – смешанные (тракционно-пульсионные). У 7 пациентов дивертикулы были глоточно-пищеводные, у 64 – эпибронхиальные, а у 37 – наддиафрагмальные. Дивертикулы в процессе исследования меняли свою форму и размеры в зависимости от степени наполнения контрастной массой. В 47 случаях дивертикулы были осложнены дивертикулитом и эзофагитом. Клинически это проявлялось болями в области шеи, в загрудинной области, иррадиацией боли в затылок, лопатку, боковые отделы грудной клетки в зависимости от локализации дивертикулов. У 98 пациентов дивертикулы были одиночными, у 14 – множественными. В одном случае наблюдали малигнизацию пульсионного дивертикула. Размеры дивертикулов были от незначительных до очень больших, сдавливающих сам пищевод. Приведены клинические наблюдения 2 пациентов с гигантскими дивертикулами Ценкера. Также описаны наблюдения единичных и множественных дивертикулов желудка.

**Ключевые слова:** рентгенодиагностика, дивертикулы пищевода, дивертикулы Ценкера, дивертикулит, дивертикулы желудка

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

**Для цитирования:** Абдулхакова Д. А., Абдулхаков Р. А. Рентгенодиагностика дивертикулов пищевода и желудка // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 40–45. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-40-45.

### ВВЕДЕНИЕ

Дивертикул – выпячивание стенки полых органов, которое развивается в основном из-за нарушения их двигательной функции. Дивертикулы могут образоваться во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Встречаются истинные и ложные дивертикулы. Истинный дивертикул состоит из всех оболочек органа. При ложных дивертикулах выпячиваются только слизистая и подслизистая оболочки [2]. Различают пульсионные, тракционные и смешанные (пульсионно-тракционные) дивертикулы [3].

Пульсионные дивертикулы возникают в результате длительного и частого давления комка пищи, имеют ножку и круглое тело. Тракционные дивертикулы развиваются в результате оттягивания стенки пищевода спайками. Они возникают при воспалительных процессах как самого пищевода, так и соседних с ним органов. Тракционные дивертикулы обычно имеют заостренную вершину, направленную в сторону натяжения спайки, и широкое основание. Смешанные дивертикулы образуются из тракционных [3].

Дивертикулы нередко встречаются при ахалазии кардии вследствие нарушений моторной функции

пищевода [4–6]. Выраженность клинических проявлений зависит от размеров дивертикула и наличия осложнений. Наддиафрагмальные и бифуркационные дивертикулы малых размеров часто бессимптомны и выявляются случайно. При увеличении размеров дивертикула и затруднении его опорожнения появляются загрудинная боль, боль в спине, гиперсаливация, отрыжка [7].

Глоточно-пищеводный дивертикул, расположенный на задней стенке на границе глотки и пищевода, впервые был описан F. A. Zenker и назван в его честь – дивертикул Ценкера (ДЦ) [8]. Основная причина возникновения ДЦ – неполноценность соединительно-тканного аппарата и мышц глотки. Дивертикулы Ценкера развиваются в основном у пожилых пациентов и составляют около 1,5–5 % всех дивертикулов пищевода (ДП) [8–10]. При осмотре пациента с большим ценкеровским дивертикулом можно выявить выпячивание пищевода, урчащее при надавливании на него.

Диагностика ДП базируется на классических рентгеновских, эндоскопических и функциональных методах исследования.



Original article

# RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF ESOPHAGEAL AND GASTRIC DIVERTICULA

**Daniya A. Abdulkhakova<sup>1✉</sup>, Rustam A. Abdulkhakov<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia<sup>2</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal, Kazan, Russia<sup>3</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia<sup>1</sup>dabdulkhakova@gmail.com<sup>✉</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0003-6524><sup>2</sup>rustemabdul@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

**Abstract. The study aims** to analyze the possibilities of common multiaxial polypositional X-ray examination in the diagnosis of esophageal and gastric diverticula, as well as their complications. **Materials and methods.** 112 patients with esophageal (108) and gastric (4) diverticula got their chest, esophageal and stomach examined using the common multiaxial polypositional X-ray barium swallow examination. **Results.** The examination found pulsatile diverticula in 93 patients, tractional diverticula in 5 patients, and mixed ones (tractional and pulsatile) in 10 patients. 7 patients had pharyngeal-esophageal diverticula, 64 patients had mid-esophageal diverticula, and 37 patients – epiphrenic diverticula. During the examination, the shape and size of diverticula was changing depending on the degree of their filling with a contrast medium. In 47 cases, diverticula were complicated by diverticulitis and esophagitis. In clinical picture, these complications manifested as neck and retrosternal pain, pain radiation to the occiput, scapula, lateral sides of thoracic cavity depending on the localization of diverticula. Single diverticula were found in 98 patients, and multiple ones – in 14 patients. One case presented the malignancy of the pulsatile diverticulum. The size of diverticula ranged from small to very large, compressing the esophagus itself. Clinical cases of 2 patients with enormous Zenker's diverticula are presented. Examination of single and multiple gastric diverticula are also described.

**Keywords:** radiodiagnosis, esophageal diverticula, Zenker's diverticula, diverticulitis, gastric diverticula

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

**For citation:** Abdulkhakova D. A., Abdulkhakov R. A. Radiodiagnosis of Esophageal and Gastric Diverticula // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 40–45. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-40-45.

При подозрении на ДП всем пациентам необходимо проведение рентгенконтрастного исследования [3, 8]. Рентгенологический метод исследования является надежным и информативным в диагностике ДП [3, 7, 8].

Показаниями к хирургическому лечению ДП являются: выраженная клиническая картина заболевания (дисфагия, срыгивание или рвота, загрудинные боли или боли в спине); развитие осложнений – дивертикулита, перфорации, кровотечения, образования свища, развитие рака [7, 8].

Частота рентгенологического выявления дивертикулов желудка составляет 0,01 % [11, 12]. В большинстве случаев (около 75 %) дивертикулы желудка обнаруживаются в кардиальном отделе, в 10 % – по большой кривизне, в 8 % – в пилорическом отделе [12, 13]. Заболевание протекает преимущественно бессимптомно или клиника напоминает другие патологические состояния пищеварительного тракта [13–15].

Дивертикулы желудка могут осложняться дивертикулитом, кровотечением, перфорацией и малигнизацией, поэтому подлежат удалению хирургическим путем [12].

**Цель** – анализ возможностей классического многоосевого полипозиционного рентгенологического

исследования в диагностике дивертикулов пищевода и желудка, а также их осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены полипозиционная и многоосевая рентгеноскопия и рентгенография легких и средостения, а также пищевода и желудка с бариевой взвесью 108 пациентов с дивертикулами пищевода и 4 – с дивертикулами желудка.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 93 пациентов выявлены пульсионные ДП, у 5 – тракционные, у 10 – смешанные (тракционно-пульсионные). 7 дивертикулов были глоточно-пищеводные, 64 – эпибронхиальные, 37 – наддиафрагмальные. При рентгенологическом исследовании выявляли полость, заполненную контрастной массой, сообщающуюся с просветом пищевода. Пульсионные дивертикулы имели ножку и круглое тело. Тракционные дивертикулы имели заостренную вершину, направленную в сторону натяжения спайки и широкое основание. Тракционно-пульсионные дивертикулы имели круглое тело и широкое основание. Контуры полости при неосложненном дивертикуле были четкие и ровные. В дивертикул заходили складки слизистой пищевода. Дивертикул в процессе исследования менял свою форму и размеры в зависимости от степени наполнения контрастной массой (рис. 1).

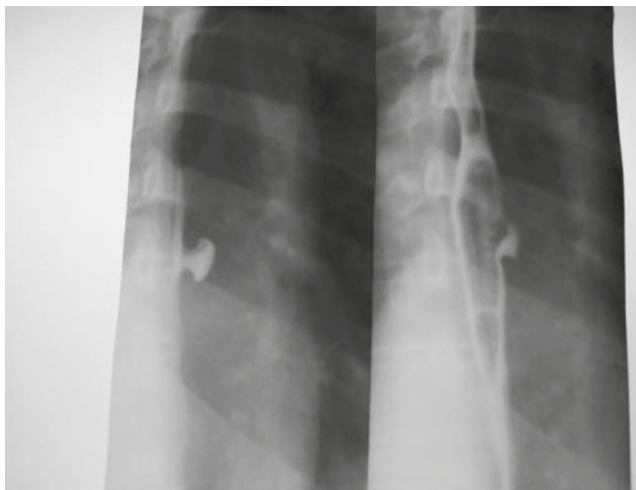


Рис. 1. Пульсионный бифуркационный дивертикул пищевода

Размеры дивертикулов были от незначительных до очень больших, сдавливающих сам пищевод. У 98 пациентов дивертикулы были одиночными, у 14 – множественными.

У 47 пациентов наблюдали осложнения дивертикулов в виде дивертикулита и эзофагита. Клинически это проявлялось болями в зависимости от локализации дивертикулов на шее, за грудиной, иррадиацией боли в затылок, лопатку. При исследовании пациентов в вертикальном положении определялся горизонтальный уровень жидкости в дивертикуле. Складки слизистой дивертикула были неравномерно утолщены, нечеткие. Контрастная масса длительно задерживалась в дивертикуле, сохранялась в нем после опорожнения остальных отделов пищевода. Тонус прилежащих к дивертикулу отделов пищевода был повышен. Наддиафрагмальные дивертикулы имели шарообразную или грибовидную форму, располагались чаще по задне-правой стенке пищевода. Выраженная клиническая картина заболевания и рентгенологическая картина дивертикулита являлись показанием к оперативному лечению.

Пациент Н. (58 лет) предъявлял жалобы на боли в нижней части грудины, нарушение глотания, гнилостный запах изо рта, отрыжку (рис. 2).

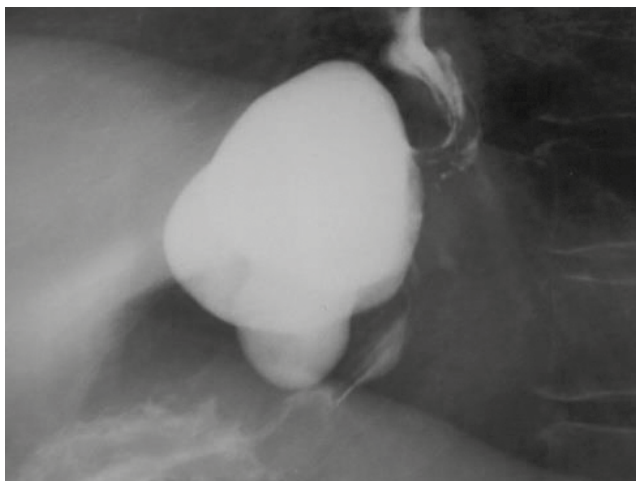


Рис. 2. Гигантский эпифренальный пульсионный дивертикул пищевода, сдавливающий пищевод

У 7 пациентов наблюдали глоточно-пищеводные дивертикулы (дивертикулы Ценкера). Пациенты жаловались на нарушение глотания, гнилостный запах изо рта, срыгивания. Во всех случаях дивертикулы были осложнены дивертикулитом, значительно страдало качество жизни пациентов, что послужило показанием к операции.

Пациентка Р. (47 лет) пальпировала выпячивание на шее после еды и предъявляла жалобы на регургитацию застоявшейся пищи. При обзорном исследовании органов грудной клетки слева паравертебрально определялась воздушная полость с горизонтальным уровнем (рис. 3).



Рис. 3. Слева паравертебрально дополнительная полость с горизонтальным уровнем

При исследовании той же пациентки с бариевой взвесью выявили гигантский ДЦ с признаками дивертикулита (рис. 4).



Рис. 4. Гигантский ценкеровский дивертикул, осложненный дивертикулитом

Благодаря многоосевой и полипозиционной рентгеноскопии и рентгенографии удалось выявить шейку дивертикула (рис. 5).

Пациент Н. (67 лет) был обследован в рентгеновском кабинете в горизонтальном положении после перенесенной операции по поводу рака прямой кишки. На рентгенограмме – расширение тени верхнего отдела средостения вправо, что с учетом анамнеза вызвало подозрение на увеличение лимфатических узлов средостения метастатического характера (рис. 6). При контрастировании пищевода барием выявлен гигантский ДЦ (рис. 7).

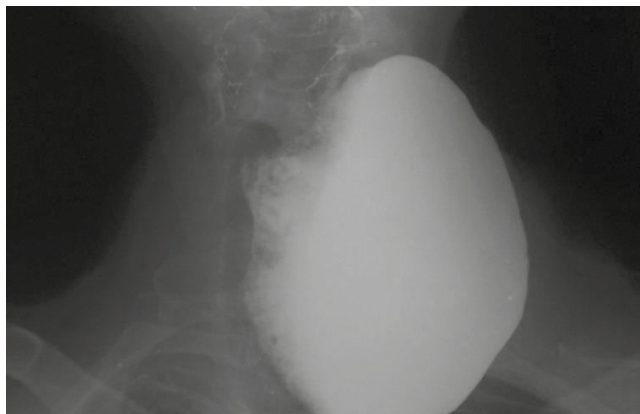


Рис. 5. В горизонтальном положении определяются полностью размеры дивертикула и его ножка



Рис. 6. Расширение тени средостения вправо

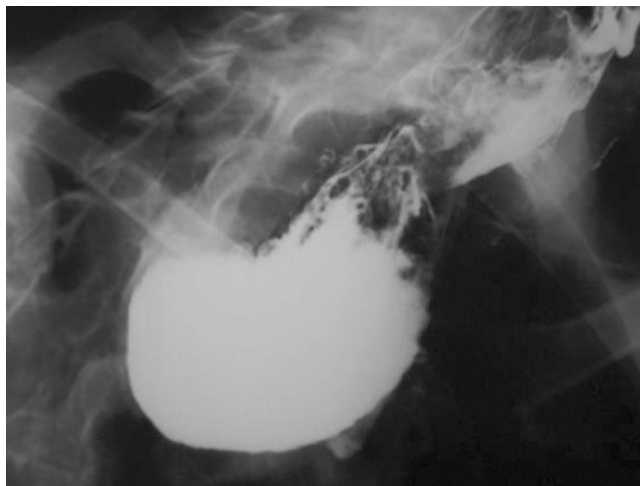


Рис. 7. При контрастировании больших размеров дивертикул Ценкера

У 1 пациента М. (66 лет) наблюдали малигнизацию пульсионного ДП. Пациент предъявлял жалобы на дисфагию. При рентгеноскопии в ретрокардиальном сегменте по передне-правой стенке определялся пульсионный дивертикул диаметром около 2 см с ри-

гидными стенками. После опорожнения дивертикула в его просвете выявлен злокачественный рельеф (рис. 8).

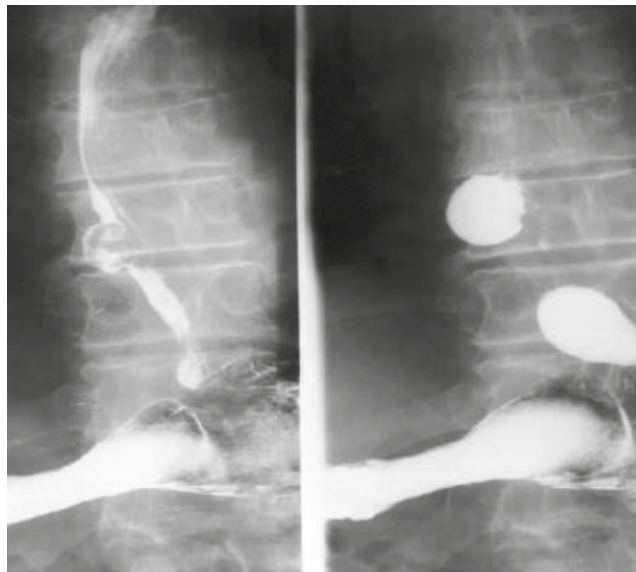


Рис. 8. Озлокачествление пульсионного дивертикула

Пациенту была произведена лапаромедиастинотомия, экстирпация пищевода с заднемедиастинальной пластикой стеблем желудка из большой кривизны с одномоментным эзофагогастроанастомозом на шее. Макропрепарат: по задне-правой стенке в нижней трети пищевода определяется дивертикул размером 2,0 на 2,5 см и глубиной до 2 см; в просвете последнего видны экзофитные опухолевые разрастания с поражением всех слоев. Гистологически: плоскоклеточный рак II степени зрелости с инфильтрацией всех слоев. В одном лимфоузле кардиального отдела желудка обнаружен метастаз.

У 4 пациентов при рентгенологическом исследовании выявили дивертикулы желудка (рис. 9, 10, 11), в 1 случае – множественные (рис. 12).

У пациента Н. (рис. 9) выявлен пульсионный дивертикул в кардиальном отделе. Случайная находка.



Рис. 9. Пульсионный дивертикул верхнего отдела желудка

Пациент Р. предъявляла жалобы на периодически возникающие боли в желудке при нарушении диеты.



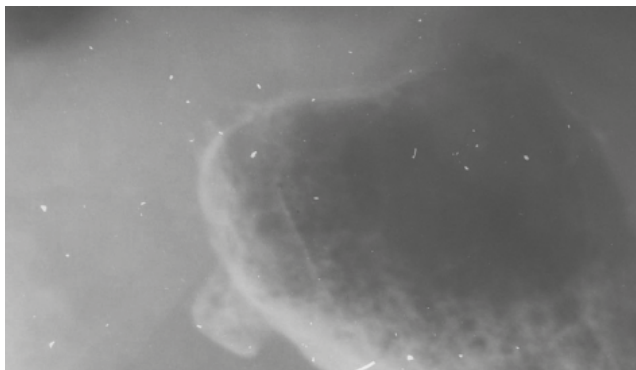


Рис. 10. Рентгенограмма желудка в условиях двойного контрастирования. Дивертикул верхнего отдела желудка

При дивертикуле желудка, осложненном дивертикулитом, выявили задержку контраста в дивертикуле и горизонтальный уровень при исследовании в вертикальном положении.

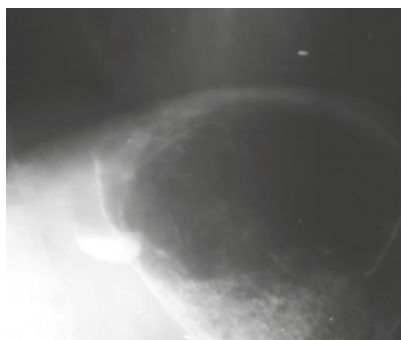


Рис. 11. Дивертикул желудка, осложненный дивертикулитом

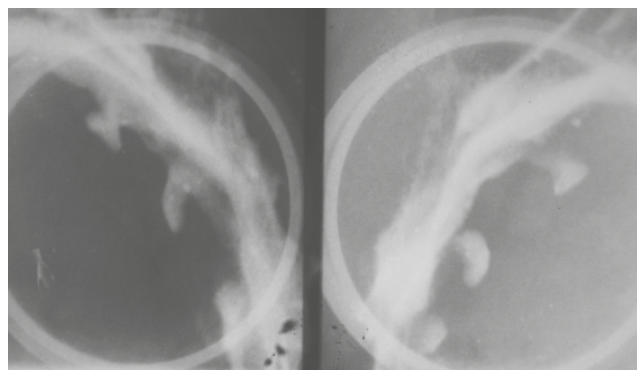


Рис. 12. Множественные дивертикулы желудка. В средней и нижней третях тела желудка по малой кривизне определяются 3 дивертикула (2 смешанных и один пульсионный)

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное методически грамотное рентгеноконтрастное исследование дает возможность не только выявить дивертикулы пищевода и желудка, провести их дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, но и выявить имеющиеся осложнения.

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Frieling T. Diverticula in the Gastrointestinal Tract // Internist (Berl). 2021. Vol. 62, Is. 3. P. 277–287.
2. Gutschow C. A., Schmidt H. Esophageal Diverticula (Excluding Cricopharyngeal Diverticula) // Chirurg. 2018. Vol. 89, Is. 5. P. 401–412.
3. Антонович В. Б. Рентгенодиагностика заболеваний пищевода, желудка, кишечника : руководство для врачей. М. : Медицина, 1987. 400 с.
4. Абдулхакова Д. А., Губайдуллина Ф. Ф., Бурба Д. В. и др. Сигмообразный тип ахалазии кардии у пациента с ожирением III степени // Дневник казанской медицинской школы. 2018. № 2 (20). С. 117–119.
5. Ueda Y., Tsunoda S., Hisamori S. et al. Laparoscopic Surgery for Ventrally Located Epiphrenic Diverticulum with Esophageal Achalasia // Clin J Gastroenterol. 2020. Vol. 13, Is. 4. P. 491–494.
6. Holmes I., Ko M. S., Kouanda A. et al. Epiphrenic Diverticula: An Added Source of Complexity in Achalasia Management // Neurogastroenterol Motil. 2020. Vol. 32, Is. 3. DOI 10.1111/nmo.13761.
7. Стяжкина С. Н., Ситдилов Г. А., Полушкин М. А., Медведев М. С. Дивертикулы пищевода // Дневник науки. 2021. № 4 (52). URL: [http://dnevniknauki.ru/images/publications/2021/4/medicine/Styazhkina\\_Sitdikov\\_Polushkin\\_Medvedev.pdf](http://dnevniknauki.ru/images/publications/2021/4/medicine/Styazhkina_Sitdikov_Polushkin_Medvedev.pdf) (дата обращения: 11.06.2022).

### REFERENCES

1. Frieling T. Diverticula in the Gastrointestinal Tract // Internist (Berl). 2021. Vol. 62, Is. 3. P. 277–287. (In German).
2. Gutschow C. A., Schmidt H. Esophageal Diverticula (Excluding Cricopharyngeal Diverticula) // Chirurg. 2018. Vol. 89, Is. 5. P. 401–412. (In German).
3. Antonovich V. B. Rentgenodiagnostika zabolevanii pishchevoda, zheludka, kishechnika : guidelines for medical officers. Moscow : Meditsina, 1987. 400 p. (In Russian).
4. Abdulkhakova D. A., Gubaidullina F. F., Burba D. V. et al. Morbidly Obese Patient with “Sigma-Type” Achalasia // Dnevnik kazanskoi meditsinskoi shkoly. 2018. No. 2 (20). P. 117–119. (In Russian).
5. Ueda Y., Tsunoda S., Hisamori S. et al. Laparoscopic Surgery for Ventrally Located Epiphrenic Diverticulum with Esophageal Achalasia // Clin J Gastroenterol. 2020. Vol. 13, Is. 4. P. 491–494.
6. Holmes I., Ko M. S., Kouanda A. et al. Epiphrenic Diverticula: An Added Source of Complexity in Achalasia Management // Neurogastroenterol Motil. 2020. Vol. 32, Is. 3. DOI 10.1111/nmo.13761.
7. Styazhkina S. N., Sitdikov G. A., Polushkin M. A., Medvedev M. S. Diverticula of the Esophagus // Dnevnik nauki. 2021. No. 4 (52). URL: [http://dnevniknauki.ru/images/publications/2021/4/medicine/Styazhkina\\_Sitdikov\\_Polushkin\\_Medvedev.pdf](http://dnevniknauki.ru/images/publications/2021/4/medicine/Styazhkina_Sitdikov_Polushkin_Medvedev.pdf) (accessed: 11.06.2022). (In Russian).

8. Абдураимов А. Б., Павлов М. В., Афанасьев А. Б., Михайлова З. Ф. Дивертикул Ценкера у пожилых пациентов // Клиническая геронтология. 2019. № 1–2. С. 62–68.
9. Sereke S. G., Bongomin F., Muyinda Z. Zenker's Diverticulum in an 85-year-old Ugandan Man // BMC Gastroenterol. 2021. Vol. 21, Is. 1. P. 338.
10. Абдураимов А. Б., Хомерики С. Г., Павлов М. В. и др. Клинико-рентгенологическая диагностика дивертикула Ценкера // Медицинский алфавит. 2018. Т. 2, № 20. С. 37–41.
11. Ramai D., Ofosu A., Reddy M. Gastric Diverticula: A Review and Report of Two Cases // Gastroenterol Res. 2018. Vol. 11, Is. 1. P. 68–70.
12. Шляховский И. А., Ярцев П. А., Богницкая Т. В. и др. Диагностика и хирургическое лечение симптомного дивертикула желудка // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2020. № 4. С. 70–73.
13. Shah J., Patel K., Sunkara T., Papafragkakis C., Shahidullah A. Gastric Diverticulum: A Comprehensive Review // Inflamm Intest Dis. 2019. Vol. 3, Is. 4. P. 161–166.
14. Chee M., Mutee U. R., Chew M. H. A Case Report of Large Gastric Diverticulum with Literature Review // Int J Surg Case Rep. 2018. Vol. 44. P. 82–84.
15. Baloyi E. R. J., Rose D. M., Morare N. M. T. Incidental Gastric Diverticulum in a Young Female with Chronic Gastritis: A Case Report // Int J Surg Case Rep. 2020. Vol. 66. P. 63–67.
8. Abduraimov A. B., Pavlov M. V., Afanasyev A. B., Mikhailova Z. F. Zenker's Diverticulum in Elderly Patients // Clinical Gerontology. 2019. No. 1–2. P. 62–68. (In Russian).
9. Sereke S. G., Bongomin F., Muyinda Z. Zenker's Diverticulum in an 85-year-old Ugandan Man // BMC Gastroenterol. 2021. Vol. 21, Is. 1. P. 338.
10. Abduraimov A. B., Khomeriki S. G., Pavlov M. V. et al. Clinical and Radiological Diagnosis of Zenker's Diverticulum // Medical Alphabet. 2018. Vol. 2, No. 20. P. 37–41. (In Russian).
11. Ramai D., Ofosu A., Reddy M. Gastric Diverticula: A Review and Report of Two Cases // Gastroenterol Res. 2018. Vol. 11, Is. 1. P. 68–70.
12. Shlyakhovsky I. A., Yartsev P. A., Bognitskaya T. V. et al. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie simptomnogo divertikula zheludka // Pirogov Russian Journal of Surgery. 2020. No. 4. P. 70–73. (In Russian).
13. Shah J., Patel K., Sunkara T., Papafragkakis C., Shahidullah A. Gastric Diverticulum: A Comprehensive Review // Inflamm Intest Dis. 2019. Vol. 3, Is. 4. P. 161–166.
14. Chee M., Mutee U. R., Chew M. H. A Case Report of Large Gastric Diverticulum with Literature Review // Int J Surg Case Rep. 2018. Vol. 44. P. 82–84.
15. Baloyi E. R. J., Rose D. M., Morare N. M. T. Incidental Gastric Diverticulum in a Young Female with Chronic Gastritis: A Case Report // Int J Surg Case Rep. 2020. Vol. 66. P. 63–67.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Д. А. Абдулхакова** – кандидат медицинских наук, доцент, заслуженный врач Республики Татарстан.

**Р. А. Абдулхаков** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Республики Татарстан.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**D. A. Abdulkhakova** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan.

**R. A. Abdulkhakov** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan.

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГРАММЫ ПОИСКА СКОПЛЕНИЙ МИКРОКАЛЬЦИНАТОВ НА ЦИФРОВЫХ МАММОГРАММАХ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алексей Александрович Кузнецов<sup>1✉</sup>, Наталья Валерьевна Климова<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

<sup>1,2</sup>Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>1</sup>alesha1974@inbox.ru ✉, <https://orcid.org/0000-0003-4780-7146>

<sup>2</sup>nvklm2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4589-6528>

**Аннотация.** Цель – оценить эффективность программного модуля обнаружения скоплений микрокальцинатов по данным цифровой маммографии. **Материалы и методы.** Разработана «Программа для поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах». Получено свидетельство государственной регистрации программы для электронно-вычислительной машины № 2021681653 23.12.2021. Проведен ретроспективный анализ маммографических исследований 248 пациенток, у которых был диагностирован рак без клинических проявлений за период с 2016 по 2021 гг., с оценкой эффективности программного модуля обнаружения скоплений микрокальцинатов. **Результаты.** Разработанная «Программа для поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах» повышает эффективность диагностики рака молочной железы на ранней стадии.

**Ключевые слова:** микрокальцинаты, рак молочной железы, цифровая маммография, системы компьютерного анализа маммограмм

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

**Для цитирования:** Кузнецов А. А., Климова Н. В. Возможности программы поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах для повышения эффективности диагностики рака молочной железы // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 46–50. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-46-50.

## ВВЕДЕНИЕ

Кальцинаты в молочных железах часто визуализируются при маммографии и представляют собой отложение солей кальция. Кальцинаты встречаются и при доброкачественных изменениях, однако, что более важно, могут быть дебютом или одним из проявлений злокачественного процесса в молочной железе (МЖ).

История рентгеновской визуализации молочной железы начинается с 1913 г., когда Альбертом Соломоном была изучена возможность получения изображения мастэктомических препаратов. Уже тогда были обнаружены микрокальцинаты при злокачественных процессах. В середине XX в. уругвайский радиолог Рауль Леборн описал дифференциально-диагностические признаки злокачественных и доброкачественных процессов МЖ, показав связь злокачественных новообразований с микрокальцинатами, которые обнаружены в 30 % случаев заболеваний. Хорошо известно, что маммография является эффективным методом диагностики кальцинатов МЖ, чему посвящено множество исследований. Так, М. Morgan и соавт. [1] показали, что микрокальцинаты встречаются в 40 % случаев рака, в 55 % случаев это не пальпируемые образования. S. T. Pinder выявил в 20–25 % рак in situ при обнаружении микрокальцинатов [2].

В настоящее время известна возможность выявления микрокальцификации МЖ с использованием новой ультразвуковой методики обработки изображе-

ний. Технология «Micro Pure» применима для определения областей с микрокальцинатами в МЖ, особенно при биопсии под контролем ультразвуковых исследований для наведения на область кальцинации, однако она обладает меньшей эффективностью по сравнению с маммографией [3]. В исследовании Е. В. Новиковой показана высокая (99,2 %) диагностическая эффективность многосрезовой спиральной компьютерной томографии МЖ [4] в диагностике плеоморфных, червеобразных кальцинатов размером от 50 до 400 мкм. Кальцинаты склонны к группированию на ограниченном участке с высокой плотностью на единице площади.

Однако «золотым стандартом» диагностики микрокальцинатов МЖ по доступности, безопасности и диагностической эффективности все же является маммография. Маммография имеет чувствительность 65–90 % в обнаружении рака МЖ (РМЖ), но случаи пропусков по-прежнему встречаются [5].

Правильная интерпретация видимых на маммограммах кальцинатов позволяет выявлять РМЖ на доклинической стадии, когда прогнозы выживаемости в разы лучше. Ложноотрицательные результаты диагностики микрокальцинации МЖ, по данным маммографии, возникают по ряду причин. К причинам ошибок диагностики относятся необходимость анализа большого количества изображений для выявления

малого числа патологии и неоднородность структуры МЖ, высокая плотность паренхимы, которая может скрывать патологические процессы, плохо различимые признаки злокачественности, а также усталость или отвлеченность рентгенолога на другие исследования.

В современной литературе все ошибки в рентгенологии разделяют на три категории: а) ошибки поиска; б) ошибки обнаружения; в) ошибки интерпретации. Ошибки поиска и обнаружения (или ошибки восприятия) определяются как ошибки, возникающие в случаях, когда патология находится в поле съемки и является заметной, но не распознается рентгенологом. Кроме того, могут возникнуть трудности и в обнаружении микрокальцинатов, связанные с особенностями структуры ткани МЖ. Так, в своей работе Д. В. Пасынков [6] отметил, что некоторые структуры, такие как новообразования и кальцинаты, могут быть трудноразличимы на маммограммах и иметь мало отличий плотности от соседних тканей МЖ, что значительно затрудняет их выявление. Двойное прочтение маммограмм оказалось очень полезным подходом. Оно сокращает число ложноотрицательных заключений на 5–15 %. Несмотря на диагностические преимущества, двойное прочтение маммограмм не всегда возможно из-за логистических и финансовых проблем в различных медицинских учреждениях. В связи с этим поиск и разработка средств, позволяющих облегчить и улучшить поиск патологических процессов МЖ, в том числе и микрокальцинатов является важной и актуальной задачей. Достижения в области

цифровой обработки распознавания изображений и искусственного интеллекта дают возможность повысить точность диагностики посредством применения системы компьютерного анализа (CAD) маммограмм, которая привлекает внимание врача к конкретным областям маммограммы. Такие CAD при скрининге вероятно могут улучшать выявляемость РМЖ на маммограммах. Разработанный нами программный модуль поиска микрокальцинатов по данным маммографии также может способствовать улучшению качества диагностического процесса.

**Цель** – оценить эффективность программного модуля обнаружения скоплений микрокальцинатов по данным цифровой маммографии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование и публикация материала одобрены администрацией Сургутской окружной клинической больницы.

Совместно с Лабораторией медицинских компьютерных систем Научно-исследовательского института ядерной физики им. Д. В. Скобельцына Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова разработана «Программа для поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах». Получено свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021681653 23.12.2021. Программа должна работать в составе АРМ «Гамма Мультивокс Д2» в автоматическом режиме и предназначена для помощи врачам-рентгенологам при анализе цифровых рентгеновских снимков МЖ для выявления

Original article

## POSSIBILITIES OF USING THE PROGRAM FOR DETECTING CLUSTERS OF MICROCALCIFICATIONS ON DIGITAL MAMMOGRAMS TO ADVANCE BREAST CANCER DIAGNOSIS

Aleksey A. Kuznetsov<sup>1✉</sup>, Natalya V. Klimova<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

<sup>1,2</sup>Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>1</sup>alesha1974@inbox.ru ✉, <https://orcid.org/0000-0003-4780-7146>

<sup>2</sup>nvklm2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4589-6528>

**Abstract.** The study aims to evaluate the effectiveness of the software module for detecting clusters of microcalcifications according to data received from digital mammography. **Materials and methods.** Program for Detecting Clusters of Microcalcifications on Digital Mammograms was developed. The certificate of state registration of the computer program No. 2021681653 was received on December 23, 2021. A retrospective analysis of mammography studies of 248 patients who were diagnosed with cancer without clinical manifestations in 2016–2021 was carried out. The effectiveness of the software module for detecting clusters of microcalcifications was evaluated. **Results.** The developed Program for Detecting Clusters of Microcalcifications on Digital Mammograms increases the efficiency of diagnosing breast cancer at an early stage.

**Keywords:** microcalcifications, breast cancer, digital mammography, computer-aided detection for mammograms

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

**For citation:** Kuznetsov A. A., Klimova N. V. Possibilities of Using the Program for Detecting Clusters of Microcalcifications on Digital Mammograms to Advance Breast Cancer Diagnosis // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 46–50. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-46-50.

скоплений микрокальцинатов. На рабочей станции в меню «Инструменты» выбирается команда «Поиск микрокальцинатов», для поиска их скоплений программа обеспечивает следующие возможности:

- задание размера кальцинатов в мм;
- задание расстояний между кальцинатами в мм;
- задание порога обнаружения кальцинатов путем назначения чувствительности детектора кальцинатов к шумам – порог обнаружения (0,995);
- задание минимального количества обнаруживаемых кальцинатов в группе (5 и более);
- определение в автоматическом режиме областей на рентгеновском снимке с микрокальцинатами по заданным параметрам;
- визуализация (подсветка областей) микрокальцинатов в следующих режимах для более быстрого обнаружения врачом: красным цветом – отдельных микрокальцинатов, входящих в скопление, синим цветом – отдельно расположенных на снимке микрокальцинатов.

Необходимо отметить, что подобным образом может подсвечиваться кожа и фиброзные тяжи, но они имеют линейную структуру и не являются помехой для обнаружения скопления кальцинатов. Для детальной оценки подсвеченных по заданным параметрам используется виртуальная лупа с многократным увеличением. Технология достаточно проста, не требует существенных временных затрат, так как необходимые для анализа зоны четко локализованы.

Поведен ретроспективный анализ маммографических исследований 248 (100 %) пациенток, у которых был диагностирован рак МЖ без клинических проявлений за период с 2016 по 2021 гг. Возраст пациенток варьировал от 39 до 67 лет. Маммограммы обеих желез в прямой и косой проекциях выполнялись пациенткам на цифровом маммографе (Hologic Selenia, США).

Для гистологической верификации зон сгруппированной микрокальцинации была выполнена вакуумная аспирационная биопсия под рентгеновским контролем при помощи вакуумного биопсийного устройства Mammotom ST (Ethicon, Johnson&Johnson, США) на цифровом рентгеномаммографическом аппарате со стереотаксической приставкой Mammotest/Mammovision (Siemens, ФРГ). Морфологическое исследование, по результатам которого был диагностирован рак, включало гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов для оценки биологической характеристики опухоли и определения тканевых факторов прогноза. У всех пациенток в базе данных (архив) были предыдущие маммографические исследования, выполненные за 1 или 2 года до диагностики рака, они были проанализированы с помощью программы для поиска скоплений микрокальцинатов. Кроме самих маммограмм в медицинской информационной системе были представлены демографические данные пациенток, тип операции, методика и результаты интра- и послеоперационного морфологического исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все 248 случаев верифицированного РМЖ, по данным маммографии, были представлены зонами скопления микрокальцинатов в количестве 7–15 штук с признаками злокачественности очень мелких размеров, с высокой плотностью на единице площади, без

солидного компонента. Необходимо отметить, что они были хорошо различимы несмотря на высокую маммографическую плотность МЖ, соответствующую категории C и D по классификации ACR BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System). Данные этих исследований были расценены врачами-рентгенологами как категория 4 по BI-RADS, т. е. патологический процесс, требующий пункционной биопсии и гистологической верификации.

При ретроспективном сравнительном анализе данных маммограмм с применением программного модуля поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах в 43 (5 %) из 248 случаев было обнаружено, что участки МЖ, где был диагностирован рак, подсвечиваются на предыдущих маммограммах. При более тщательном изучении обозначенных зон с помощью многократного увеличения были обнаружены микрокальцинаты, которые при обычном прочтении маммограмм не были различимы, следовательно, данные маммографического исследования были расценены как категория 1 и 2 по BI-RADS на фоне высокой маммографической плотности C или D. Контрольное исследование проводилось в соответствии с рекомендациями спустя год и более. Важно подчеркнуть, что микрокальцинация была выявлена именно за счет автоматизированной маркировки скоплений микрокальцинатов программным модулем. Значительная доля недиагностированных кальцинатов была крайне малых размеров в количестве 3–5 штук на площади менее 20 мм<sup>2</sup>. Применение модуля автоматизированного поиска скоплений микрокальцинатов позволило привлечь внимание врача к конкретным областям маммограммы. Чувствительность маммографического исследования при автоматизированном поиске микрокальцинатов составила 75,8 %, специфичность – 46,7 %, точность – 59,2 %, положительного результата (positive predictive value, PPV) – 51,6 %, отрицательного результата (negative predictive value, NPV) – 72,2 %. Без автоматизированного поиска скоплений микрокальцинатов чувствительность маммографии была меньше на 31 % и составила 44,8 %, специфичность – 64 %, точность – 41,0 %, PPV – 50,0 %, NPV – 18,1 %.

На рис. 1 и 2 представлен пример применения программы поиска скоплений микрокальцинатов. Выполнен контрольный прицельный рентгеновский снимок сектора МЖ (секторография), полученного во время хирургического вмешательства.

На рис. 1 визуализируется игла, которая является маркером опухоли. Секторография выполняется для того, чтобы интраоперационно убедиться в удалении патологической структуры, ранее диагностированной как группа микрокальцинатов. Применен программный модуль поиска скопления микрокальцинатов. В результате, как показано на рис. 2, красным подсвечены скопления микрокальцинатов, синим – единичные микрокальцинаты. На рис. 2 патологическая структура, являющаяся причиной оперативного вмешательства, обозначена зеленым, располагается рядом с иглой, а ее визуализация обусловлена группой микрокальцинатов. Обращает на себя внимание чрезвычайно плотный маммографический фон препарата МЖ.

На маммограммах на рис. 3 отмечается жировая инволюция. В верхненаружном квадранте локальные уплотнения за счет фиброза. Рис. 4 демонстрирует ре-



зультат применения программного модуля поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах. На фоне плотных участков фиброза скопления более чем 5 микрокальцинатов с размером от 0,25 мм подсвечены красным. Программный модуль определил несколько таких скоплений.

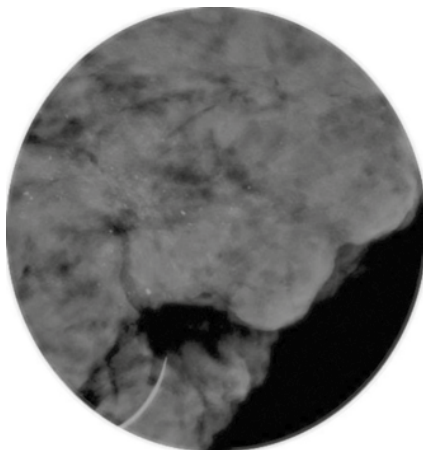


Рис. 1. Секторография макрореферата молочной железы

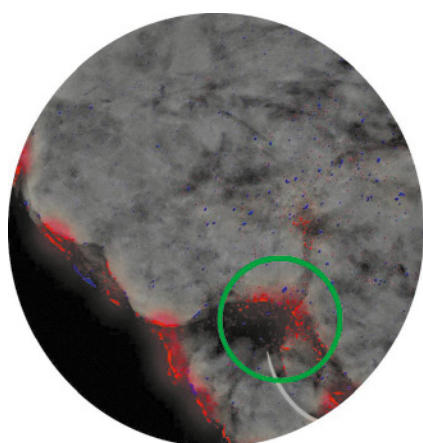


Рис. 2. Секторография макрореферата молочной железы, результат применения программы автоматизированного поиска микрокальцинатов

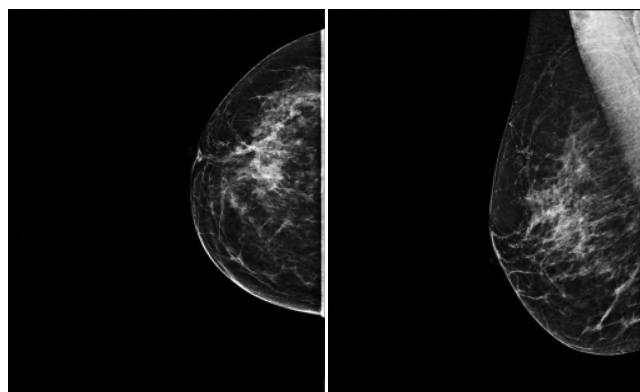


Рис. 3. Рентгенограммы правой молочной железы, в верхненаружном квадранте фиброзные изменения: а – краниокаудальная проекция; б – косая проекция

Выявление групп микрокальцинатов является важной целью маммографического исследования. Оно значительно улучшает отдаленные исходы и даже обеспечивает возможность полного излечения у значительной доли пациенток [7]. В связи с этим любые способы, направленные на повышение частоты выявления данных образований, представляются очень перспективными. Системы CAD уже сейчас обеспечивают повышение чувствительности маммографического исследования, улучшают эффективность диагностического процесса. Внедрение CAD в рутинную клиническую практику в качестве инструмента второго или третьего прочтения маммограмм с последующим прицельным анализом помеченных зон позволит с вероятностью повысить частоту обнаружения образований малых размеров, соответствующих прогностически благоприятным, а также РМЖ, плохо видимым на стандартных маммограммах.

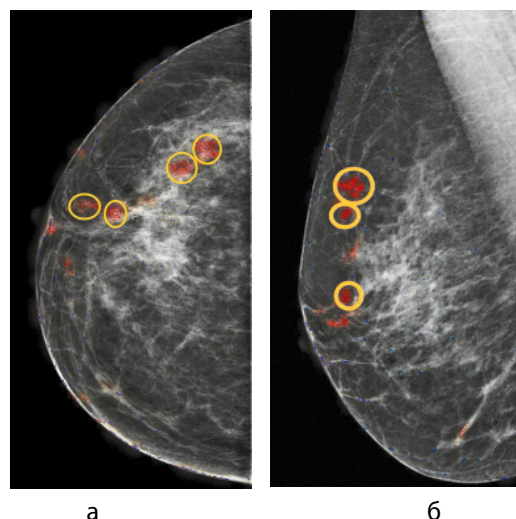


Рис. 4. Рентгенограммы правой молочной железы, скопления микрокальцинатов подсвечены красным, единичные кальцинаты выделены синим: а – краниокаудальная проекция; б – косая проекция

Разработкой прикладного программного обеспечения для обработки маммограмм в мире занимаются единичные компании, среди них AccuDetect, MAMMEX MammoCAD, syngo.Breast Care, Fujifilm's Digital Mammography System [8]. Зарубежные системы для большинства лечебных учреждений России малодоступны. Следовательно, актуальным для РФ является разработка относительно дешевых компьютерных систем, которая позволяет улучшить и облегчить диагностику патологических процессов в МЖ. В отличие от перечисленных зарубежных программ функционирование программного модуля поиска скоплений микрокальцинатов не требует значительных финансовых затрат, покупки нового оборудования [9] и привлекает внимание врача-рентгенолога к зонам интереса, тем самым облегчая поиск сгруппированной микрокальцинации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью повышения чувствительности и сведения к минимуму ложноотрицательных результатов применение программы компьютерного анализа маммограмм может быть чрезвычайно полезным. Разработанный нами программный модуль «Программа для

поиска скоплений микрокальцинатов на цифровых маммограммах» повышает эффективность диагностики рака молочной железы проявляющегося сгруппированной микрокальцинацией. Проведение автоматизированного поиска скоплений микрокальцинатов молочной железы уменьшает количество пропусков рака, повышая чувствительность диагностики на 31 %. Применение данного модуля дает врачу-рентгенологу возможность получения «второго мнения» без суще-

ственных временных затрат на анализ цифровых маммограмм, облегчая интерпретацию снимков, особенно при высокой маммографической плотности.

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Morgan M. P., Cooke M. M., McCarthy G. M. Microcalcifications Associated with Breast Cancer: An Epiphenomenon or Biologically Significant Feature of Selected Tumors? // J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2005. Vol. 10, Is. 2. P. 181–187.
2. Pinder S. E. Ductal Carcinoma In Situ (DCIS): Pathological Features, Differential Diagnosis, Prognostic Factors and Specimen Evaluation // Mod Pathol. 2010. Vol. 23, Is. 2. P. S8–S13.
3. Якобс О. Э., Рожкова Н. И., Каприн А. Д., Муйжнек Е. Л., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Мазо М. Л., Прокопенко С. П. Диагностика микрокальцинатов как фактора, провоцирующего развитие рака молочной железы // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2019. № 8 (5). С. 327–332.
4. Новикова Е. В. Комплексная лучевая диагностика непальпируемых образований молочных желез в перименопаузальном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 181 с.
5. Пасынков Д. В., Егосин И. А., Колчев А. А., Ключкин И. В., Пасынкова О. О. Эффективность системы компьютерного анализа маммограмм в диагностике вариантов рака молочной железы, трудно выявляемых при скрининговой маммографии // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019. Т. 9, № 2. С. 107–118.
6. Пасынков Д. В., Хасанов Р. Ш., Тухбатуллин М. Г., Меринов С. Н. Системы компьютерного анализа маммограмм при скрининге рака молочной железы: как они работают и каково их место в клинической практике? (обзор иностранной литературы) // Поволжский онкологический вестник. 2021. № 2. С. 65–77.
7. Von Euler-Chelpin M., Lillholm M., Napolitano G. et al. Screening Mammography: Benefit of Double Reading by Breast Density // Breast Cancer Res Treat. 2018. Vol. 171, Is. 3. P. 767–776.
8. Machado P., Eisenbrey J. R., Stanczak M. et al. Characterization of Breast Microcalcifications Using a New Ultrasound Image-Processing Technique // J Ultrasound Med. 2019. Vol. 38, Is. 7. P. 1733–1738.
9. Destounis S. V., Arieno A. L., Morgan R. C. CAD May Not Be Necessary for Microcalcifications in the Digital Era, CAD May Benefit Radiologists for Masses // J Clin Imaging Sci. 2012. Vol. 2, Is. 3. P. 45.

## REFERENCES

1. Morgan M. P., Cooke M. M., McCarthy G. M. Microcalcifications Associated with Breast Cancer: An Epiphenomenon or Biologically Significant Feature of Selected Tumors? // J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2005. Vol. 10, Is. 2. P. 181–187.
2. Pinder S. E. Ductal Carcinoma In Situ (DCIS): Pathological Features, Differential Diagnosis, Prognostic Factors and Specimen Evaluation // Mod Pathol. 2010. Vol. 23, Is. 2. P. S8–S13.
3. Yakobs O. E., Rozhkova N. I., Kaprin A. D., Muizhnek E. L., Burdina I. I., Zapirova S. B., Mazo M. L., Prokopenko S. P. Diagnosis of Microcalcifications as a Factor Initiating the Development of Breast Cancer // P. A. Herzen Journal of Oncology. 2019. No. 8 (5). P. 327–332. (In Russian).
4. Novikova E. V. Kompleksnaia luchevoia diagnostika nepalpiруemykh obrazovaniy molochnykh zhelez v premenopauzalnom periode : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2018. 181 p. (In Russian).
5. Pasyunkov D. V., Egoshin I. A., Kolchev A. A., Klyushkin I. V., Pasyunkova O. O. The Value of Computer Aided Detection System in Breast Cancer Difficult to Detect at Screening Mammography // REJR. 2019. Vol. 9, No. 2. P. 107–118. (In Russian).
6. Pasyunkov D. V., Khasanov R. Sh., Tukhbatullin M. G., Merinov S. N. Computer-Aided Detection Systems for Mammography in the Breast Cancer Screening Programs: How They Are Working and What Is Their Place in the Clinical Routine? (The Review of the Foreign Literature) // Oncology Bulletin of the Volga Region. 2021. No. 2. P. 65–77. (In Russian).
7. Von Euler-Chelpin M., Lillholm M., Napolitano G. et al. Screening Mammography: Benefit of Double Reading by Breast Density // Breast Cancer Res Treat. 2018. Vol. 171, Is. 3. P. 767–776.
8. Machado P., Eisenbrey J. R., Stanczak M. et al. Characterization of Breast Microcalcifications Using a New Ultrasound Image-Processing Technique // J Ultrasound Med. 2019. Vol. 38, Is. 7. P. 1733–1738.
9. Destounis S. V., Arieno A. L., Morgan R. C. CAD May Not Be Necessary for Microcalcifications in the Digital Era, CAD May Benefit Radiologists for Masses // J Clin Imaging Sci. 2012. Vol. 2, Is. 3. P. 45.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**А. А. Кузнецов** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель.

**Н. В. Климова** – доктор медицинских наук, профессор.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**A. A. Kuznetsov** – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer.

**N. V. Klimova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

# ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ИМПЛАНТИРОВАНИЯ ГРУДНЫХ СИЛИКОНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ

Махмадулло Сайфуллоевич Саидов

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

mahmad\_jon1974@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9003-1609>

**Аннотация.** Цель – оценить эффективность и целесообразность применения магнитно-резонансной томографии у пациенток после внедрения грудных силиконовых имплантатов. **Материалы и методы.** В исследования включены 94 пациентки после проведения хирургического вмешательства по внедрению грудных силиконовых имплантатов за период с 2005 по 2022 гг. Магнитно-резонансная томография проводилась в сроки от трех месяцев до 4 лет после оперативного вмешательства. **Результаты.** В 12,7 % ( $n = 12$ ) случаев при помощи магнитно-резонансной томографии установлено скопление жидкости вокруг имплантата. Применение магнитно-резонансной томографии позволяет выявлять такие скопления жидкости на ранних этапах, когда их устранение приводит к предотвращению развития контрактуры и других нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** аугментационная маммопластика, силиконовые имплантаты, магнитно-резонансная томография

**Шифр специальности:** 3.1.9. Хирургия.

**Для цитирования:** Саидов М. С. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике осложнений имплантации грудных силиконовых имплантатов // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 51–54. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-51-54.

## ВВЕДЕНИЕ

Аугментационная маммопластика является второй по популярности пластической операцией, уступая лишь пластическим операциям, проводимым на носе [1, 2]. Совершенствование качества силиконовых имплантатов, а также достижения медицины позволили снизить количество осложнений при увеличивающей маммопластике до минимума. В то же время, согласно имеющимся данным, частота осложнений может колебаться в пределах 1 % случаев в зависимости от квалификации хирурга и индивидуальных особенностей пациенток [3, 4]. Наиболее частыми из них являются образование капсульной контрактуры, а также кровотечения в области внедрения имплантата [5, 6]. Чем раньше выявляются подобные осложнения и проводятся мероприятия по их устранению, тем большая вероятность в итоге успешного исхода для пациентки [7, 8].

В последнее время частота развития осложнений значительно уменьшилась, но многие специалисты все же рекомендуют искать новые методы профилактики развития осложнений в раннем послеоперационном периоде [9, 10]. В качестве методов диагностики при патологических процессах, развивающихся в области имплантата, выбирают ультразвуковые методы исследования, однако их ценность подвергается сомнению [8, 11].

Современные стандартные методы исследования далеко не во всех случаях позволяют выявить боль-

шинство из имеющихся на сегодняшний день осложнений [12, 13]. Одним из дорогостоящих, но качественных и многообещающих методов диагностики, позволяющим обнаруживать патологические изменения в различных органах и тканях на самом раннем этапе наблюдения, является метод магнитно-резонансной томографии (МРТ).

**Цель** – оценить эффективность и целесообразность применения магнитно-резонансной томографии у пациенток после внедрения силиконовых грудных имплантатов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследования, включены данные 94 пациенток, обратившихся в отделение восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии (РНЦССХ) и Медицинский центр лазерной и пластической хирургии «ОРМЕД» для проведения хирургического вмешательства по внедрению грудных силиконовых имплантатов за период с 2005 по 2022 гг. Магнитно-резонансная томография проводилась в сроки от трех месяцев до 4 лет после оперативного вмешательства. От всех пациентов было получено письменное согласие на участие в исследовании. Публикация статьи была одобрена Ученым советом РНЦССХ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение указанного периода было проведено магнитно-резонансное исследование практически всех пациенток. В подавляющем большинстве случаев (87,3 %) осложнений не наблюдалось. Вид нормально расположенных силиконовых имплантатов представлен на рис. 1.



Рис. 1. Вид силиконовых имплантатов в норме

В 12,7 % ( $n = 12$ ) случаев при помощи МРТ установлено скопление жидкости вокруг имплантата. Применение МРТ позволяет выявлять такие скопления жидкости на ранних этапах, когда их устранение приводит к предотвращению развития контрактуры и других нежелательных явлений.

Контрактуры при аугментационной маммопластике являются наиболее частыми осложнениями, избежать которых удастся благодаря продуманному размещению имплантата в мягких тканях груди, хорошему дренированию с помощью силиконовых трубок (выводимых через подмышечную ямку).

При подмышечном размещении дренажных трубок отмечается хорошая эвакуация жидкости, а также остается незаметный с эстетической точки зрения шрам. Тем не менее, несмотря на применение продуманной системы дренирования, в 12 случаях было выявлено забивание трубок сгустками крови. При этом в 8 случаях забивание происходило в результате закупорки кровяным тромбом, в 4 случаях – кусочком железистой ткани. В 9 случаях закупорка имела односторонний характер: в 5 случаях – правосторонняя, в 4 – левосторонняя.

Важно отметить, что степень выработки жидкости в месте внедрения силиконовых имплантатов зависела от качества силикона. В частности, плохие результаты были получены при использовании силиконов компании Silimed бразильского производства и iRenice китайского производства. Нужно отметить, что при использовании дорогого американского имплантата MENTOR от Johnson&Johnson осложнения наблюдались реже (контрактура – в 1 случае, скопление жидкости – в 4 случаях), а единственным, при использовании которого во всех пяти случаях не отмечено осложнений, был имплантат Motiva компании Establishment Labs (Коста-Рика).

## Original article

## POSSIBILITIES OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DIAGNOSIS OF COMPLICATIONS IN PLACING BREAST SILICONE IMPLANTS

**Makhmadullo S. Saidov**

Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, the Republic of Tajikistan  
mahmad\_jon1974@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9003-1609>

**Abstract. The study aims** to evaluate the efficiency and advisability of using magnetic resonance imaging in patients after placing breast silicone implants. **Materials and methods.** The study included 94 patients who underwent surgery on placing breast silicone implants in 2005–2022. Magnetic resonance imaging was performed within a period of three months to 4 years following the surgery. **Results.** In 12.7 % of cases ( $n = 12$ ), magnetic resonance imaging detected fluid accumulation in the area around the implant. The use of magnetic resonance imaging makes it possible to detect such fluid accumulations at an early stage, resulting in their elimination and prevention of contractures and other adverse outcomes.

**Keywords:** augmentation mammoplasty, silicone implants, magnetic resonance imaging

**Code:** 3.1.9. Surgery.

**For citation:** Saidov M. S. Possibilities of Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Complications in Placing Breast Silicone Implants // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 51–54. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-51-54.



Благодаря раннему выявлению скопления жидкости, удалось предпринять ряд мер, направленных на улучшение оттока (зондирование гематомы, удаление нефункционирующей дренажной трубки, проведение пункции в положении стоя, прием рассасывающих препаратов), что позволило снизить частоту удаления имплантата до 3 (3,2 %) случаев. После удаления имплантата и образовавшейся капсулы проводилось одномоментное замещение старой модели новой, благодаря чему эстетический результат не страдал. При этом двухстороннее развитие контрактуры отмечено у двух пациенток, одностороннее (слева) – у одной пациентки. На рис. 2 представлен клинический пример развития капсульной контрактуры обеих силиконовых имплантатов с преобладанием патологического процесса слева.

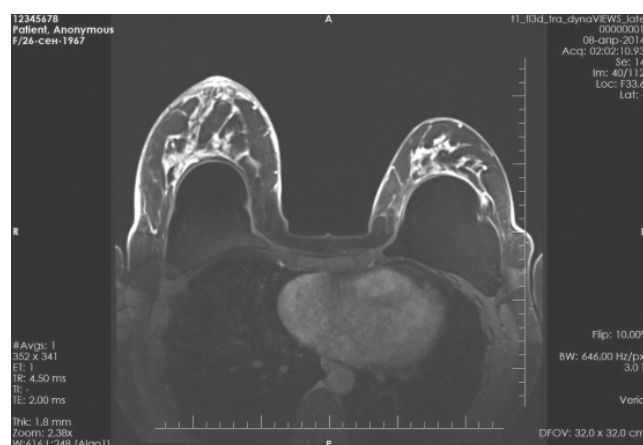


Рис. 2. Клинический пример развития капсульной контрактуры обеих силиконовых имплантатов с преобладанием патологического процесса слева

В послеоперационном периоде у всех пациенток с замещением силиконового имплантата отмечалось нормальное заживление послеоперационной раны без осложнений. Пациентки выписывались на третьи сутки после проведения оперативного вмешательства.

Применение МРТ легко переносилось пациентками, каких-либо отрицательных явлений при прове-

дении процедуры не отмечалось. Во всех случаях использование МРТ приводило к четкому определению расположения имплантата, скопления жидкости либо отсутствия такового, а также других важных в тактическом плане аспектов: состояния будущего ложа и тканей вокруг имплантата. В целом, даже несмотря на дороговизну применения данной методики исследования, можно говорить о важности применения МРТ у пациентов после выполнения аугментационной маммопластики с целью профилактики развития осложнений и выявления осложнений на ранних стадиях для быстрого их устранения.

Таким образом, полученные данные согласуются с мнениями многих исследователей [3, 11, 14] о том, что необходимо проводить дополнительные методы исследования у лиц с аугментационной маммопластикой в ближайшем послеоперационном периоде [15, 16].

При этом, учитывая достаточно высокую вероятность развития осложнений после внедрения имплантата [3, 7], следует проводить тщательное исследование как состояния ложа, так и окружающих тканей для выявления на раннем этапе скопления жидкости или других патологий. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности МРТ и необходимости ее применения у пациентов при росте востребованности к маммопластике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение магнитно-резонансной томографии показало высокую эффективность у лиц с внедрением грудных силиконовых имплантатов, а также с целью улучшения их приживляемости и профилактики развития осложнений. Несмотря на высокую стоимость процедуры, данная тактика является эффективной с экономической и лечебно-профилактической точек зрения, так как не только предупреждает развития контрактур и других осложнений, но и позволяет избежать замены дорогого имплантата.

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

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хамидуллина Р. Р., Фаткуллин Б. С. Маммопластика в пожилом возрасте // Теория и практика современной науки. 2021. № 1. С. 206–208.
2. Старцева О. И., Сафронов В. В., Адамян Р. Т. Маскулинизирующая маммопластика с аутоотрансплантацией ареол при лечении ядерной формы женского транссексуализма // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2021. № 8. С. 63–68.
3. Джуганова В. О., Новомлинский В. В., Соколов А. П., Лынов П. А., Соколова М. Г., Остроушко А. П., Куцурадис А. Ф., Чугунова А. В., Лаптиева А. Ю. Удаление фибroadеномы молочной железы и аугментационная маммопластика. Анализ возможности simultaneous и отсроченного выполнения данных операций // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2021. № 14 (2). С. 140–146.
4. Кожевникова М. А. Особенности маммопластики у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Медицина. Психология. 2021. № 1. С. 35–36.

## REFERENCES

1. Khamidullina R. R., Fatkullin B. S. Mammoplasty in the Elderly // Theory and Practice of Modern Science. 2021. No. 1. P. 206–208. (In Russian).
2. Startseva O. I., Safronov V. V., Adamyan R. T. Masculinizing Mastectomy with Nipple-Areola Graft Autotransplantation for Female-To-Male Transsexualism // Pirogov Russian Journal of Surgery. 2021. No. 8. P. 63–68. (In Russian).
3. Dzhuganova V. O., Novomlinsky V. V., Sokolov A. P., Lynov P. A., Sokolova M. G., Ostroushko A. P., Kutsuradis A. F., Chugunova A. V., Laptieva A. Yu. Removal of Fibroadenoma of the Breast Augmentation and Breast Implants. Analysis of the Possibility of Simultaneous and Delayed Execution of These Operations // Journal of Experimental and Clinical Surgery. 2021. No. 14 (2). P. 140–146. (In Russian).
4. Kozhevnikova M. A. Osobennosti mammoplastiki u patsientov s displaziei soedinitelnoi tkani // Meditsina. Psikhologiya. 2021. No. 1. P. 35–36. (In Russian).

5. Mu D., Lin Y. A. Simple Preoperative Marking of Implant Augmentation Mammoplasty: The Semicircle Method // *Aesth Plast Surg.* 2022. DOI 10.1007/s00266-022-02846-2.
6. Hu Y., Wang X., Jiang C. Clinical Efficacy Analysis of Augmentation Mammoplasty with Cell-Assisted Autologous Fat Transplantation // *Aesth Plast Surg.* 2022. DOI 10.1007/s00266-022-02778-x.
7. Noorbakhsh S., Koenig Z. A., Hewitt N. et al. Atypical Hyperplasia Found Incidentally during Routine Breast Reduction Mammoplasty: Incidence and Management // *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022. Vol. 10, Is. 2. P. e4141.
8. Munhoz A. M., de Azevedo Marques Neto A., Maximiliano J. Reoperative Augmentation Mammoplasty: An Algorithm to Optimize Soft-Tissue Support, Pocket Control, and Smooth Implant Stability with Composite Reverse Inferior Muscle Sling (CRIMS) and Its Technical Variations // *Aesth Plast Surg.* 2022. DOI 10.1007/s00266-021-02726-1.
9. Ahmad J., Austin R. E., Lista F. Commentary on: The Safety of Operating on Breasts With a History of Prior Reduction Mammoplasty: Dynamic Magnetic Resonance Imaging Analysis of Angiogenesis // *Aesth Surg J.* 2022. Vol. 42, Is. 3. P. N159–N161.
10. Santo P. R. Q. E., Veiga D. F., Boggio R. F. et al. Mammoplasty: Steps for Safe Surgery. Evidence from Literature // *Brazilian Journal of Plastic Surgery.* 2021. Vol. 36, Is. 3. P. 366–372.
11. De Menezes Neto B. F., Secanho M. S., Carvalho L. B., Moragas W. R., Palhares A. A. Primary Augmentation Mammoplasty in a Plastic Surgery Residency Service // *Brazilian Journal of Plastic Surgery.* 2021. Vol. 36, Is. 4. P. 417–423.
12. Karel E., Sobczak E., Rapisarda F. et al. Periareolar (Benelli) Mammoplasty – Single Centre 5-Year Experience // *European Journal of Surgical Oncology.* 2022. Vol. 48, Is. 2. P. E71.
13. Sánchez J. C., Erazo P. J., Lara-Zambrano P. S. Mammoplasty with Mirrored “D” Technique and Laser-Assisted Liposuction // *Brazilian Journal of Plastic Surgery.* 2021. Vol. 36, Is. 4. P. 397–406.
14. Rechia G. C., Aita V. H. Breast Discomfort after Augmentation Mammoplasty: A Case Report // *Brazilian Journal of Plastic Surgery.* 2021. Vol. 36, Is. 3. P. 334–338.
15. Sabadin H., Grassi L. S., Bodanese T., Hasse B. C., Gabardo B. B. Augmentation Mammoplasty by Subfascial Technique // *Brazilian Journal of Plastic Surgery.* 2021. Vol. 36, Is. 3. P. 244–248.
16. Саидов М. С., Ходжамурадов Г. М., Ходжамуродова Дж. А., Исмоилов М. М. Выбор оперативного доступа при аугментационной маммопластике // *Вестник Авиценны.* 2016. № 1 (66). С. 35–39.
5. Mu D., Lin Y. A. Simple Preoperative Marking of Implant Augmentation Mammoplasty: The Semicircle Method // *Aesth Plast Surg.* 2022. DOI 10.1007/s00266-022-02846-2.
6. Hu Y., Wang X., Jiang C. Clinical Efficacy Analysis of Augmentation Mammoplasty with Cell-Assisted Autologous Fat Transplantation // *Aesth Plast Surg.* 2022. DOI 10.1007/s00266-022-02778-x.
7. Noorbakhsh S., Koenig Z. A., Hewitt N. et al. Atypical Hyperplasia Found Incidentally during Routine Breast Reduction Mammoplasty: Incidence and Management // *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022. Vol. 10, Is. 2. P. e4141.
8. Munhoz A. M., de Azevedo Marques Neto A., Maximiliano J. Reoperative Augmentation Mammoplasty: An Algorithm to Optimize Soft-Tissue Support, Pocket Control, and Smooth Implant Stability with Composite Reverse Inferior Muscle Sling (CRIMS) and Its Technical Variations // *Aesth Plast Surg.* 2022. DOI 10.1007/s00266-021-02726-1.
9. Ahmad J., Austin R. E., Lista F. Commentary on: The Safety of Operating on Breasts With a History of Prior Reduction Mammoplasty: Dynamic Magnetic Resonance Imaging Analysis of Angiogenesis // *Aesth Surg J.* 2022. Vol. 42, Is. 3. P. N159–N161.
10. Santo P. R. Q. E., Veiga D. F., Boggio R. F. et al. Mammoplasty: Steps for Safe Surgery. Evidence from Literature // *Brazilian Journal of Plastic Surgery.* 2021. Vol. 36, Is. 3. P. 366–372.
11. De Menezes Neto B. F., Secanho M. S., Carvalho L. B., Moragas W. R., Palhares A. A. Primary Augmentation Mammoplasty in a Plastic Surgery Residency Service // *Brazilian Journal of Plastic Surgery.* 2021. Vol. 36, Is. 4. P. 417–423.
12. Karel E., Sobczak E., Rapisarda F. et al. Periareolar (Benelli) Mammoplasty – Single Centre 5-Year Experience // *European Journal of Surgical Oncology.* 2022. Vol. 48, Is. 2. P. E71.
13. Sánchez J. C., Erazo P. J., Lara-Zambrano P. S. Mammoplasty with Mirrored “D” Technique and Laser-Assisted Liposuction // *Brazilian Journal of Plastic Surgery.* 2021. Vol. 36, Is. 4. P. 397–406.
14. Rechia G. C., Aita V. H. Breast Discomfort after Augmentation Mammoplasty: A Case Report // *Brazilian Journal of Plastic Surgery.* 2021. Vol. 36, Is. 3. P. 334–338.
15. Sabadin H., Grassi L. S., Bodanese T., Hasse B. C., Gabardo B. B. Augmentation Mammoplasty by Subfascial Technique // *Brazilian Journal of Plastic Surgery.* 2021. Vol. 36, Is. 3. P. 244–248.
16. Saidov M. S., Khodzhamuradov G. M., Khodzhamurodova Dzh. A., Ismoilov M. M. Choice of Access in Augmentation Mammoplasty // *Avicenna Bulletin.* 2016. No. 1 (66). P. 35–39. (In Russian).

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕНТАДЫ КАНТРЕЛЛА В СОЧЕТАНИИ СО СКЕЛЕТНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ У ОДНОГО ИЗ ПЛОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Лариса Дмитриевна Белоцерковцева<sup>1</sup>, Елена Николаевна Ерченко<sup>2✉</sup>,  
Алина Константиновна Чебану<sup>3</sup>

<sup>1, 2, 3</sup>Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>1, 2</sup>Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия

<sup>1</sup>info@surgut-kpc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6995-4863>

<sup>2</sup>een79@yandex.ru <sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0662-0070>

<sup>3</sup>chebanu\_ak@edu.surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3061-6397>

**Аннотация.** Цель – представить клинический случай порока развития плода – пентады Кантрелла в сочетании со скелетной дисплазией, выявленного у одного из плодов при дихориальной диамниотической двойне, для обсуждения ведения беременности и возможных путей предотвращения развития порока. **Материалы и методы.** У пациентки 37 лет во время беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения, при прохождении первого ультразвукового скринингового исследования была диагностирована дихориальная диамниотическая двойня и множественные врожденные пороки развития у одного из плодов: пентада Кантрелла в сочетании со скелетной дисплазией (диафрагмальная грыжа, торакоабдоминальная эктопия сердца, врожденные интракардиальные дефекты, дефект в поясничном отделе, деформация крестцово-копчикового отдела, обширный срединный надпупочный дефект, печень и петли кишечника вне брюшной полости, деформация нижних конечностей). **Результаты.** Пентада Кантрелла – тяжелый вариант сочетанного врожденного порока с высоким риском неблагоприятного исхода. Решение о пролонгировании беременности было принято ввиду наличия второго жизнеспособного здорового плода.

**Ключевые слова:** пентада Кантрелла, эктопия сердца, скелетная дисплазия, многоплодная беременность

**Шифр специальности:** 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Для цитирования:** Белоцерковцева Л. Д., Ерченко Е. Н., Чебану А. К. Клинический случай пентады Кантрелла в сочетании со скелетной дисплазией у одного из плодов при многоплодной беременности // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 55–59. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-55-59.

## ВВЕДЕНИЕ

Пентада Кантрелла (синдром Кантрелла – Хеллера – Равича, syndrome Cantrell-Haller-Ravitch) – редкий комбинированный врожденный порок развития, представленный пятью признаками: торакоабдоминальный дефект передней брюшной стенки, эктопия и пороки сердца, наличие перикардального дефекта, отсутствие дистальной части грудины и передней части диафрагмы. С момента публикации J. R. Cantrell и соавт. [1] в 1958 г. в литературе описано около 250 случаев данного состояния. Классическая форма пентады Кантрелла (ПК), включающая все 5 признаков, встречается достаточно редко и, по некоторым данным, составляет от 1 до 6 случаев на 1 млн живорожденных.

Порок формируется на 2–3-й неделе внутриутробного развития в результате нарушения дифференцировки внутриэмбриональной мезодермы. Вследствие аномального формирования поперечной перегородки возникают дефекты диафрагмы и перикарда, а в связи с нарушением процесса миграции мезодермальных структур формируются аномалии передней брюшной стенки и грудины [2]. Описаны случаи ПК, сопровождающиеся генетическими мутациями, а именно мутациями в гене Hxq25-q26.1, а также трисомией 13-й

и 18-й хромосом [3]. Отмечено влияние изменений гена ALDH1A2 в патогенезе развития диафрагмальной грыжи и врожденного порока сердечно-сосудистой системы (в частности тетрады Фалло) [4], а также мутации гена BMP2 (костный морфогенетический белок II типа) [5]. В 1990 г. было сделано предположение об X-сцепленном типе наследования синдрома Кантрелла [6].

В 1972 г. W. M. Toyama [7] выделил следующие формы ПК: полная – при наличии всех пяти аномалий; частичная – при обнаружении четырех дефектов, включая пороки сердца и аномалии передней брюшной стенки; неполный вариант – при наличии комбинации различных дефектов, включая аномалию грудины.

В литературе есть данные о более высокой в соотношении 2,7:1 частоте встречаемости порока у мальчиков, чем у девочек. ПК может сочетаться с сиреномелией (синдром русалки), анэнцефалией, синдромом амниотических перетяжек [8]. Из вариантов пороков развития сердца, которые являются обязательным признаком ПК, описаны большие вентрикулярные и атриальные септальные дефекты, стеноз легочной артерии, тетрада Фалло, отсутствие перикарда [9]. Другие сочетанные пороки могут включать в себя дефекты челюст-

Original article

## CLINICAL CASE OF PENTALOGY OF CANTRELL ASSOCIATED WITH SKELETAL DYSPLASIA IN ONE OF THE FETUSES IN MULTIPLE PREGNANCY

Larisa D. Belotserkovtseva<sup>1</sup>, Elena N. Erchenko<sup>2</sup>, Alina K. Chebanu<sup>3</sup><sup>1, 2, 3</sup>Surgut State University, Surgut, Russia<sup>1, 2</sup>Surgut District Clinical Center of Maternal and Child Health Care, Surgut, Russia<sup>1</sup>info@surgut-kpc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6995-4863><sup>2</sup>een79@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0662-0070><sup>3</sup>chebanu\_ak@edu.surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3061-6397>

**Abstract.** The study aims to present a clinical case of fetal malformation, namely pentalogy of Cantrell associated with skeletal dysplasia, detected in one of the fetuses in dichorionic diamniotic twins to discuss pregnancy management and possible ways to prevent the progression of malformation. **Materials and methods.** 37-year-old patient, who got pregnant via in vitro fertilization, was diagnosed with dichorionic diamniotic twins and multiple congenital malformations in one of the fetuses, namely pentalogy of Cantrell associated with skeletal dysplasia (diaphragmatic hernia, thoracoabdominal ectopic cordis, congenital intracardial defects, lumbar spine malformation, sacrococcygeal deformity, extensive median suprapubic deformity, liver and intestinal loops outside the abdominal cavity, deformity of the lower extremities). **Results.** Pentalogy of Cantrell is a severe variant of associated congenital malformation with a high risk of an unfavorable outcome. The decision to prolong pregnancy was made due to the other viable and healthy fetus.

**Keywords:** pentalogy of Cantrell, ectopia cordis, skeletal dysplasia, multiple pregnancy

**Code:** 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.

**For citation:** Belotserkovtseva L. D., Erchenko E. N., Chebanu A. K. Clinical Case of Pentalogy of Cantrell Associated with Skeletal Dysplasia in One of the Fetuses in Multiple Pregnancy // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 55–59. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-55-59.

56

Вестник СурГУ. Медицина. № 3 (53), 2022

но-лицевых структур, пороки развития центральной нервной системы, мальформации скелета, аномалии органов брюшной полости [10].

ПК диагностируется при ультразвуковом исследовании уже с 10-й недели беременности. Для установления тактики ведения беременности в случае множественных врожденных пороков необходимо проведение дифференциальной диагностики по данным эхографии плода, в частности с синдромом Van Allen – Muchre и аномалией стебля тела [11]. Так как имеет место возможная ассоциация ПК с трисомией, а также с синдромом Тернера, целесообразным является проведение хромосомного анализа при выставлении диагноза ПК по данным ультразвукового исследования. Перспективными являются современные методы пренатальной диагностики, основанной на использовании внеклеточной ДНК или РНК плода [12]. Дополнительно возможно проведение магнитно-резонансной томографии с целью уточнения характера поражений органов и систем плода [2].

Прогноз в отношении выживаемости неблагоприятный, зависит от многих факторов, главным образом от выраженности дефектов и сочетания аномалий. При наличии легких форм возможно проведение многоэтапной хирургической коррекции пороков [13]. Послеоперационная смертность пациентов с ПК, по данным литературы, достигает 62 % [14].

**Цель** – представить клинический случай пентады Кантрелла в сочетании со скелетной дисплазией, выяв-

ленного у одного из плодов при дихориальной диамниотической двойне, для обсуждения ведения беременности и возможных путей предотвращения развития порока.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка 37 лет, медсестра, у которой при обследовании в 2015 г. в Сургутском клиническом перинатальном центре при ультразвуковом скрининге на аппарате Voluson E8 по поводу беременности в 12 недель была обнаружена дихориальная диамниотическая двойня, а также множественные врожденные пороки развития (ВГР) второго плода: пентада Кантрелла в сочетании со скелетной дисплазией (диафрагмальная грыжа, торакоабдоминальная эктопия сердца, врожденные интракардиальные дефекты, в поясничном отделе лоцируется дефект, деформация крестцово-копчикового отдела, обширный срединный надпупочный дефект, печень и петли кишечника вне брюшной полости, верхние конечности лоцируются, нижние конечности деформированы, кости четко не визуализируются). У первого плода ВГР не обнаружено.

Данная беременность у женщины вторая. Акушерский-гинекологический анамнез отягощен: в возрасте 21 год первая беременность, оперативные роды путем кесарева сечения (КС) в связи с тазовым предлежанием плода, вес плода 3 020 г. В 26 лет лапароскопически была удалена киста правого яичника. В течение 15 лет пациентка страдала вторичным бесплодием трубно-пе-



ритонеального генеза, получала лечение хронического эндометрита, произведена одна неудачная попытка экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в г. Уфе, данная беременность после повторного ЭКО (г. Тюмень). Соматический анамнез отягощен аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом (принимает левотироксин натрия 125 мкг/сут).

В I триместре в сроке 8 недель беременность осложнилась угрозой прерывания с кровотечением, в связи с чем пациентка получала лечение в гинекологическом отделении Сургутской окружной клинической больницы. По данным скрининга, в 12 недель у второго плода обнаружена пентада Кантрелла в сочетании со скелетной дисплазией. В сроке беременности 12 недель 5 дней проведен пренатальный консилиум. От предложенной биопсии хориона и от редукции плода со множественными ВПР беременная отказалась. Учитывая наличие одного жизнеспособного плода без признаков пороков развития, прерывание беременности по медицинским показаниям не проведено. С 13 недель беременности по поводу угрожающего самопроизвольного выкидыша пациентка получала стационарное лечение в отделении патологии беременности. Там же был установлен диагноз истмико-цервикальная недостаточность, проведена коррекция акушерским пессарием. Проводилась санация половых путей (вагинит). В сроке 21 неделя 4 дня были диагностированы плацентарные нарушения. В III триместре при сроке беременности 31 неделя 4 дня по данным ультразвукового исследования было установлено два живых плода. У второго плода обнаружены множественные ВПР: диафрагмальная грыжа, торакоабдоминальная эктопия сердца; врожденные пороки сердца: общий артериальный ствол, общий атриовентрикулярный канал, дефект межжелудочковой перегородки, относительная гипоплазия левых отделов сердца; пороки развития опорно-двигательного аппарата: дефект в поясничном отделе позвоночника, деформация крестцово-копчикового отдела, аплазия правой голени, единственная кость правой голени, четко не лоцируется лучевая кость левой руки, деформация стоп и кистей; обширный срединный надпупочный дефект, печень и кишечник вне брюшной полости.

При проведении доплерометрического исследования у второго плода определены гемодинамические нарушения (ГДН) 1Б степени. У первого плода признаков ВПР и ГДН не выявлено. С 34-й недели у беременной диагностирована умеренная преэклампсия.

На 37-й неделе беременности женщина госпитализирована в Сургутский клинический перинатальный центр, где подготовлена к оперативному родоразрешению путем КС в плановом порядке. В 37 недель 1 день проведено КС в нижнем маточном сегменте. Под перидуральной анестезией разрезом по Джозл – Кохену с иссечением кожного рубца брюшная полость вскрыта послойно. На 4-й минуте без затруднений извлечен первый живой доношенный ребенок, девочка, вес 2 800 г, рост 50 см, с оценкой по шкале Апгар 8 и 9 баллов. Вслед за первым был извлечен второй мертвый доношенный ребенок, мальчик, вес 1 900 г, рост 45 см. У второго ребенка имелся выраженный дефект позвоночника, живота и головы. В родах проведена профилактика кровотечения – карбетоцин, транексамовая кислота, аprotинин 20000 АТрЕ. За пуповину удалены два последа массой 500 и 450 г с кальцинатами. Околоплодные воды светлые, общее количество 3 литра.

В дальнейшем роды осложнились гипотоническим интраоперационным маточным кровотечением, проводились мероприятия поэтапного хирургического гемостаза: на маточные сосуды и собственные связки яичников наложены зажимы, матка ушита двухрядным обвивным швом, на матку наложен компрессионный шов по Линчу, произведены перевязка внутренних подвздошных артерий, плазматрансфузия, аппаратная реинфузия аутоэритроцитов и назначена антибактериальная терапия по лечебной схеме. Кровопотеря составила 1 100 мл.

Послеродовый период протекал без осложнений. Женщина выписана с ребенком в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после родов.

При исследовании последа первого плода выявлено: плодово-плацентарный коэффициент 0,12, смешанное восходящее инфицирование последа 2-й стадии, хориодецидуит, краевой и субхориальный интервиллит, продуктивный базальный децидуит, поствоспалительный фиброз и склероз стромы; хроническая плацентарная недостаточность, диспластическая форма, субкомпенсация, гипоплазия последа, диссеминированные очаги фиброидной альтерации, очаговые кровоизлияния в базальную пластину, очаговый тромбоз и дистрофические изменения хориального эпителия. Бактериоскопически роста патогенной микрофлоры не выявлено. При исследовании второго последа: плодово-плацентарный коэффициент 0,18, плацента массой 338 г, пуповина расположена центрально длиной 20 см, сосудов два. Оболочки утолщены, зеленые, тусклые, поверхность плаценты крупноподольчатая.

Внутриутробная гибель второго плода наступила в результате множественных ВПР с развитием антенатальной асфиксии. Врожденные пороки при вскрытии подтверждены и зафиксированы. Результаты гистологического исследования органов и тканей: головной мозг – структура нарушена, кора истончена, раздвоение на слои отсутствует, сосуды полнокровны; легкие – безвоздушные, спавшиеся, стадия незрелых альвеол, сосуды полнокровны; миокард – компактный, кардиомиоциты слабо извитой формы с вакуолизацией цитоплазмы с субэндокардиальным очаговым склерозом, сосуды полнокровны; печень – общая структура соответствует сроку гестации, с множественными очагами экстрамедуллярного кровотока, портальные вены склерозированы, гепатоциты с признаками зернистой дистрофии; структура левой почки нарушена за счет множественных мелких кист, выстланных низкопризматическим эпителием.

Патологоанатомический диагноз: Множественные ВПР. Пентада Кантрелла (торакоабдоминальный дефект передней брюшной стенки с формированием омфалоцеле и выходом через дефект печени, селезенки и петель кишечника, дефект нижней части грудины, дефект передней части диафрагмы, врожденный порок сердца – единственный желудочек сердца); агерия головного мозга, гипопластическая кистозная дисплазия левой почки, остеодисплазия (сколиоз, лордоз, деформация и укорочение грудины и ребер, укорочение конечностей, врожденная косолапость). Осложнения: антенатальная асфиксия, меконониальный перитонит, дистрофия паренхиматозных органов, острое диффузное полнокровие.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день тенденция к рождению детей после процедуры ЭКО стремительно возрастает, так как использование современных вспомогательных репродуктивных технологий является эффективным

способом решить проблемы фертильности и наступления беременности, однако гарантировать рождение здорового потомства без проведения предимплантационного генетического исследования невозможно.

В нашем случае у женщины с длительным вторичным бесплодием, которой после второй попытки ЭКО удалось забеременеть дихориальной диамниотической двойней, решение о пролонгировании беременности было принято ввиду наличия второго жизнеспособного здорового плода, что и представляет особый интерес к изучению. В описанном случае представлена полная форма порока – пентада Кантрелла в сочетании со скелетной дисплазией. В 2019 г. данная пациентка в возрасте 42 лет в сроке 37 недель 5 дней с помощью КС родила еще одного ребенка, мальчика, без ВПР, без признаков плацентарных нарушений, массой 3 850 г.

Е. В. Шелаевой и соавт. [15] был описан похожий клинический случай ранней диагностики пентады Кантрелла у первого плода из двойни при беременности, наступившей после ЭКО у женщины с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе. В данном случае в 12 недель беременности производилась редукция первого плода с ВПР. В дальнейшем женщина вынашивала беременность, которая осложнилась развитием плацентарных нарушений и маловодием, в 38 недель через естественные родовые пути родила ребенка с признаками задержки роста плода.

Известно, что во время беременности, наступившей после ЭКО, повышается риск как акушерских, так и перинатальных осложнений, учитывая отягощенный анамнез у большинства женщин, поздний возраст, наличие экстрагенитальных заболеваний и хронических очагов инфекции. На формирование эмбриона могут оказывать влияние различные факторы, связанные с самой процедурой ЭКО [2, 15].

В данном случае беременность осложнилась таким ВПР плода, как пентада Кантрелла, который представляет собой довольно редкий комбинированный порок с неблагоприятным прогнозом. При полной или классической форме пентады Кантрелла реко-

мендуется прерывание беременности. При желании родителей сохранить ребенка решением консилиума допустимо дальнейшее вынашивание беременности с решением метода родоразрешения и тактикой ведения ребенка в раннем неонатальном и постнатальном периоде.

При оценке факторов, осложняющих течение беременности после ЭКО, у нашей пациентки можно отметить возраст, наличие отягощенного акушерско-гинекологического (рубец на матке после КС, киста правого яичника, вторичное бесплодие, 1 неудачная попытка ЭКО) и соматического (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу) анамнеза, многоплодие. В связи с этим целесообразно говорить о том, что имеют значение своевременная оценка риска и диагностика осложнений, более широкое использование методов преимплантационной генетической диагностики для изучения генома эмбриона до его переноса в полость матки, что позволит снизить риски возникновения таких случаев.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пентада Кантрелла – тяжелый вариант сочетанного врожденного порока с высоким риском неблагоприятного исхода. Знание такой редкой патологии акушерами-гинекологами, репродуктологами, неонатологами, детскими хирургами и особенно специалистами ультразвуковой диагностики крайне необходимо и представляется важным, так как это позволяет проводить высококвалифицированную раннюю диагностику врожденных форм сочетанной патологии у детей. Таким образом, применение современных методов исследования и совокупная оценка риска имеют большое значение для выбора тактики ведения беременности, что позволит получить здоровое будущее поколение.

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cantrell J. R., Haller J. A., Ravitch M. M. A Syndrome of Congenital Defects Involving the Abdominal Wall, Sternum, Diaphragm, Pericardium, and Heart // Surg Gynecol Obstet. 1958. Vol. 107. P. 602–614.
2. Косовцова Е. В., Поздняков А. В., Пилугов Н. Г., Наумов А. Б., Марченко С. П. Лучевая диагностика врожденных пороков сердца у детей при экстрастеральной эктопии сердца (пентада Кантрелла) // Педиатр. 2017. Т. 8, № 4. С. 92–98. DOI 10.17816/PED8492-98.
3. Onderoğlu L., Baykal C., Tulunay G., Talim B., Kale G. Prenatal Diagnosis of Cantrell's Pentalogy: A Case Report // Turk J Pediatr. 2003. Vol. 45, Is. 4. P. 357–358.
4. Steiner M. B., Vengoechea J., Collins R. T. Duplication of the ALDH1A2 Gene in Association with Pentalogy of Cantrell: A Case Report // J Med Case Rep. 2013. No. 7. P. 287. DOI 10.1186/1752-1947-7-287.
5. Singh A. P., Castranio T., Scott G., Guo D., Harris M. A., Ray M. et al. Influences of Reduced Expression of Maternal Bone Morphogenetic Protein 2 on Mouse Embryonic Development // Sex Dev. 2008. Vol. 2, No. 3. P. 134–141. DOI 10.1159/000143431.

### REFERENCES

1. Cantrell J. R., Haller J. A., Ravitch M. M. A Syndrome of Congenital Defects Involving the Abdominal Wall, Sternum, Diaphragm, Pericardium, and Heart // Surg Gynecol Obstet. 1958. Vol. 107. P. 602–614.
2. Kosovtsova E. V., Pozdnyakov A. V., Pilyugov N. G., Naumov A. B., Marchenko S. P. The Modern Methods of X-Ray Based Diagnostic in Cases of Ectopia Cordis Associated with Pentalogy of Cantrell // Pediatrician (St. Petersburg). 2017. Vol. 8, No. 4. P. 92–98. DOI 10.17816/PED8492-98. (In Russian).
3. Onderoğlu L., Baykal C., Tulunay G., Talim B., Kale G. Prenatal Diagnosis of Cantrell's Pentalogy: A Case Report // Turk J Pediatr. 2003. Vol. 45, Is. 4. P. 357–358.
4. Steiner M. B., Vengoechea J., Collins R. T. Duplication of the ALDH1A2 Gene in Association with Pentalogy of Cantrell: A Case Report // J Med Case Rep. 2013. No. 7. P. 287. DOI 10.1186/1752-1947-7-287.
5. Singh A. P., Castranio T., Scott G., Guo D., Harris M. A., Ray M. et al. Influences of Reduced Expression of Maternal Bone Morphogenetic Protein 2 on Mouse Embryonic Development // Sex Dev. 2008. Vol. 2, No. 3. P. 134–141. DOI 10.1159/000143431.

6. Carmi R., Barbash A., Mares A. J. The Thoracoabdominal Syndrome (TAS): A New X-linked Dominant Disorder // *Am J Med Genet.* 1990. Vol. 36, Is. 1. P. 109–114.
7. Toyama W. M. Combined Congenital Defects of the Anterior Abdominal Wall, Sternum, Diaphragm, Pericardium, and Heart: A Case Report and Review of the Syndrome // *Pediatrics.* 1972. Vol. 50. P. 778–792.
8. Bittmann S., Ulus H., Springer A. Combined Pentalogy of Cantrell with Tetralogy of Fallot, Gallbladder Agenesis, and Polysplenia: A Case Report // *J Pediatr Surg.* 2004. Vol. 39, Is. 1. P. 107–109.
9. Vazquez-Jimenez J. F., Muehler E. G., Daebritz S. et al. Cantrell's Syndrome: A Challenge to the Surgeon // *Ann Thorac Surg.* 1998. Vol. 65, Is. 4. P. 1178–1185.
10. Jafarian A. H., Omid A. A., Fazel A., Sadeghian H., Joushan B. Pentalogy of Cantrell: A Case Report // *J Res Med Sci.* 2011. Vol. 16, Is. 1. P. 105–109.
11. Масыкина А. А., Федотова Т. В. Случай ультразвуковой пренатальной диагностики пентады Кантрелла // *Пrenatalnaia diagnostika.* 2012. № 3. С. 261–263.
12. Чернов А. Н., Глотов О. С., Донников М. Ю., Коваленко Л. В., Белоцерковцева Л. Д., Глотов А. С. Пренатальная генетическая диагностика: принципы, методы, применение и перспективы // *Вестник СурГУ. Медицина.* 2020. № 2 (44). С. 54–65.
13. Харитонов Н. А., Басаргина М. А., Евлоева Х. С. Ранняя диагностика пентады Кантрелла у новорожденного ребенка // *Российский педиатрический журнал.* 2020. Т. 23, № 3. С. 204–207.
14. Каганцов И. М., Баиров В. Г., Сухоцкая А. А., Первунина Т. М., Ли О. А., Петров Д. В., Малышева Д. А., Никулина Т. С. Неполная пентада Кантрелла: клиническое наблюдение и обзор литературы // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2021. Т. 11, № 3. С. 375–385.
15. Шелаева Е. В., Мусина Е. В., Ярмолинская М. И., Прохорова В. С., Мишарина Е. В., Нагорнева С. В. Особенности ведения беременности высокого риска после процедуры экстракорпорального оплодотворения (описание и обсуждение клинического наблюдения) // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018. Т. 67, № 6. С. 112–118.
6. Carmi R., Barbash A., Mares A. J. The Thoracoabdominal Syndrome (TAS): A New X-linked Dominant Disorder // *Am J Med Genet.* 1990. Vol. 36, Is. 1. P. 109–114.
7. Toyama W. M. Combined Congenital Defects of the Anterior Abdominal Wall, Sternum, Diaphragm, Pericardium, and Heart: A Case Report and Review of the Syndrome // *Pediatrics.* 1972. Vol. 50. P. 778–792.
8. Bittmann S., Ulus H., Springer A. Combined Pentalogy of Cantrell with Tetralogy of Fallot, Gallbladder Agenesis, and Polysplenia: A Case Report // *J Pediatr Surg.* 2004. Vol. 39, Is. 1. P. 107–109.
9. Vazquez-Jimenez J. F., Muehler E. G., Daebritz S. et al. Cantrell's Syndrome: A Challenge to the Surgeon // *Ann Thorac Surg.* 1998. Vol. 65, Is. 4. P. 1178–1185.
10. Jafarian A. H., Omid A. A., Fazel A., Sadeghian H., Joushan B. Pentalogy of Cantrell: A Case Report // *J Res Med Sci.* 2011. Vol. 16, Is. 1. P. 105–109.
11. Masyakina A. A., Fedotova T. V. Sluchai ultrazvukovoi prenatalnoi diagnostiki pentady Kantrella // *Prenatalnaia diagnostika.* 2012. No. 3. P. 261–263. (In Russian).
12. Chernov A. N., Glotov O. S., Donnikov M. Yu., Kovalenko L. V., Belotserkovtseva L. D., Glotov A. S. Prenatal Genetic Testing: Principles, Methods, Application and Prospects // *Vestnik SurGU. Medicina.* 2020. No. 2 (44). P. 54–65. (In Russian).
13. Kharitonova N. A., Basargina M. A., Evloeva Kh. S. Early Diagnosis of Cantrell's Pentalogy in a Newborn Baby // *Russian Pediatric Journal.* 2020. Vol. 23, No. 3. P. 204–207. (In Russian).
14. Kagantsov I. M., Bairov V. G., Sukhotskaya A. A., Pervunina T. M., Li O. A., Petrov D. V., Malysheva D. A., Nikulina T. S. Incomplete Pentalogy of Cantrell: A Case Report and Review // *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Intensive Care.* 2021. Vol. 11, No. 3. P. 375–385. (In Russian).
15. Shelaeva E. V., Musina E. V., Yarmolinskaya M. I., Prokhorova V. S., Misharina E. V., Nagorneva S. V. Peculiarities of High-Risk Pregnancy Management after the IVF Procedure: A Clinical Observation Report // *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018. Vol. 67, No. 6. P. 112–118. (In Russian).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Л. Д. Белоцерковцева** – доктор медицинских наук, профессор.

**Е. Н. Ерченко** – кандидат медицинских наук.

**А. К. Чебану** – студент.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**L. D. Belotserkovtseva** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

**E. N. Erchenko** – Candidate of Sciences (Medicine).

**A. K. Chebanu** – Student.

# ПРОБЛЕМА КОРРЕКЦИИ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА: «НОВЫЕ» ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Мария Вячеславовна Пересторонина<sup>1✉</sup>, Ольга Валентиновна Корпачева<sup>2</sup>,  
Сергей Владимирович Пальянов<sup>3</sup>

<sup>1, 2, 3</sup>Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия

<sup>3</sup>Городской клинический перинатальный центр, Омск, Россия

<sup>1</sup>mary323@mail.ru ✉, <https://orcid.org/0000-0002-1247-7864>

<sup>2</sup>olgkor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6110-3933>

<sup>3</sup>svpomsk@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7755-4157>

**Аннотация.** Цель – изучить возможности коррекции длительно функционирующего гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных младенцев с учетом патогенетических факторов его формирования. **Материалы и методы.** Проанализированы основные метаанализы по проблеме гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных новорожденных за последние 10 лет. За фундаментальную основу взята литература по патофизиологии недоношенных новорожденных и патофизиологии Баталова протока. **Результаты.** Раскрывается патогенетическая основа данного поиска и механизмы формирования тех или иных патогенетических факторов, позволяющих индивидуализировать тактику ведения недоношенных младенцев с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком.

**Ключевые слова:** недоношенность, открытый артериальный проток, методы закрытия артериального протока, предикторы гемодинамически значимого открытого артериального протока

**Шифр специальности:** 3.3.3. Патологическая физиология.

**Для цитирования:** Пересторонина М. В., Корпачева О. В., Пальянов С. В. Проблема коррекции открытого артериального протока: «новые» патогенетические факторы // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 60–67. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-60-67.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема преждевременных родов до настоящего времени остается актуальной, а процесс выхаживания недоношенных новорожденных постепенно превращается в отдельную дисциплину [1]. Преждевременные роды, нефизиологичные по своей сути, заставляют жить внеутробно крайне неприспособленных к этому новорожденных, к числу которых относятся и новорожденные с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Одной из многих нерешенных проблем выхаживания таких недоношенных новорожденных [2] является открытый артериальный проток (ОАП), что соответствует норме в данном сроке гестации [3]. В ряде метаанализов последних лет на тему коррекции ОАП у недоношенных новорожденных нет единого мнения об оптимальной тактике в данной клинической ситуации. Более того, в некоторых исследованиях ставится вопрос о том, есть ли вообще смысл лечить ОАП, поскольку его закрытие прогноз существенно не меняет. В то же время понимание патогенеза и данные клинических наблюдений за новорожденными с гемодинамически значимым ОАП (ГЗОАП) указывают на наличие связи между ГЗОАП и рядом грозных осложнений этого состояния, а также повышенным риском летального исхода. Возможно ли найти новые подходы к решению вопроса патофизиологически обоснованного выбора тактики ведения этой категории новорожденных с целью улучшить прогноз? Анализ публикаций по оценке подходов к коррекции ГЗОАП с клинико-патофизиологических позиций посвящена эта обзорная статья.

**Цель** – изучить возможности коррекции длительно функционирующего гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных младенцев с учетом патогенетических факторов его формирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы основные метаанализы по проблеме гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных новорожденных за последние 10 лет. За фундаментальную основу взята литература по патофизиологии недоношенных новорожденных и патофизиологии Баталова протока, а также публикации о современных направлениях в области оценки и прогноза гемодинамически значимого открытого артериального протока.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Вопросы тактики: закрывать или не закрывать ОАП?** С логических позиций, если артериальный проток не закрылся, да к тому же повышает риск развития осложнений, то его непременно нужно закрыть. Действительно, с точки зрения патогенеза, ГЗОАП должен значительно ухудшать состояние недоношенного новорожденного. Как известно, в силу смены градиента давления возникает преимущественный сброс крови по ОАП в систему легочной артерии, а гиперволеия малого круга кровообращения (МКК) способствует развитию интерстициального отека и ухуд-

шает диффузионную способность легких, повышает зависимость пациента от ИВЛ, требует ужесточения параметров вентиляции, что увеличивает повреждение легких. С другой стороны, вследствие объемной перегрузки возникает дисфункция миокарда левых отделов сердца, что уменьшает сердечный выброс и в сочетании с феноменом «протокового обкрадывания» дополнительно ухудшает системную гемодинамику, перфузию тканей, повышая риск развития таких осложнений, как внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) и некротизирующий энтероколит (НЭК) [1, 3].

**Вопросы консервативного лечения ОАП: чем лечить, когда и как?** В исследовании десятилетней давности отмечается, что желательно как можно раньше закрыть ГЗОАП консервативным путем, тогда как хирургическое лигирование повышает вероятность ряда заболеваний, которые превышают пользу от самого закрытия [4]. Фармакологический метод имеет ряд преимуществ: может быть использован в ранние сроки, относительно малоинвазивен. Использование препаратов, ингибирующих циклооксигеназу, предполагает блокировку образования вазодилатирующих простагландинов, что должно привести к спазмированию протока с его последующей облитерацией. В имеющейся отечественной методической литературе рекомендовано назначать фармакологическое лечение ГЗОАП, опираясь на данные эхокардиографии (эхоКГ), с учетом срока гестации [5]. Чем меньше срок гестации и больше размер протока – тем меньше вероятность спонтанного закрытия ГЗОАП.

За последние пять лет проведено несколько метаанализов с целью выявления препарата выбора для фармакологического закрытия ГЗОАП и улучшения исходов в соотношении эффективность/безопасность.

Метаанализ 2021 г. подтверждает, что индометацин действительно эффективен для закрытия ГЗОАП по сравнению с плацебо или отсутствием лечения у недоношенных. Однако недостаточно доказательств для других клинически значимых исходов [6]. В метаанализе [7], опубликованном в 2018 г., достаточно достоверно показано, что ибупрофен при закрытии ОАП так же эффективен, как и индометацин, при этом ибупрофен снижает риск развития НЭК и транзиторной почечной недостаточности. Разницы в эффективности перорального или внутривенного введения также не найдено, хотя с точки зрения фармакокинетики есть вероятность меньшей эффективности перорального введения. При этом подчеркивается преимущество перорального метода как менее инвазивного. И снова авторы указывают на отсутствие данных по долгосрочному прогнозу [7]. В качестве альтернативы рассматривается и парацетамол, который может обеспечить сравнимую с ибупрофеном эффективность лечения для закрытия ОАП, к тому же применение парацетамола связано с более низким риском развития побочных эффектов [8]. Однако Кохрановская группа систематического анализа в соответствии с подходом GRADE более сдержанно оценивает препараты для фармакологического закрытия ГЗОАП: доказательства среднего качества предполагают, что парацетамол так же эффективен, как ибупрофен; доказательства низкого качества предполагают, что парацетамол более эффективен, чем плацебо или отсутствие вмешательства; доказательства низкого качества предполагают, что парацетамол так же эффективен, как индометацин, для закрытия ОАП [9]. То есть, доказательства есть, но они низкого качества. Иными словами, не могут исследователи однозначно указать идеальный препарат

## Review article

## THE PROBLEM OF CORRECTION OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS: “NEW” PATHOGENETIC FACTORS

Maria V. Perestoronina<sup>1✉</sup>, Olga V. Korpacheva<sup>2</sup>, Sergey V. Palyanov<sup>3</sup>

<sup>1, 2, 3</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia

<sup>3</sup>City Perinatal Clinical Center, Omsk, Russia

<sup>1</sup>mary323@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1247-7864>

<sup>2</sup>olgkor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6110-3933>

<sup>3</sup>svpomsk@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7755-4157>

**Abstract.** The study aims to investigate the possibilities of correction of long-term functioning hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants according to pathogenetic factors of its formation. **Materials and methods.** Meta-analyses on hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm newborns for the last 10 years were analyzed. Literature on pathophysiology of preterm newborns and pathophysiology of patent ductus arteriosus presented a basis of the study. **Results.** The study reveals the pathogenetic basis of the search and the mechanisms of the formation of certain pathogenetic factors, which personalize the tactics of managing preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus.

**Keywords:** prematurity, patent ductus arteriosus, closure methods for ductus arteriosus, predictors of hemodynamically significant patent ductus arteriosus

**Code:** 3.3.3. Pathophysiology.

**For citation:** Perestoronina M. V., Korpacheva O. V., Palyanov S. V. The Problem of Correction of Patent Ductus Arteriosus: “New” Pathogenetic Factors // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 60–67. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-60-67.

для закрытия ГЗОАП. Исследований недостаточно или эффективность препарата сомнительная? Только в одном исследовании не установлено различий в исходах развития нервной системы у детей, подвергшихся воздействию парацетамола по сравнению с ибупрофеном, однако качество доказательств низкое [9]. Таким образом, долгосрочный прогноз по-прежнему неясен.

Обсуждается вариант увеличения дозы ибупрофена для повышения эффективности закрытия ОАП. В метаанализе [10] подтверждено повышение вероятности закрытия Боталова протока при увеличении дозы, однако плацебо или отсутствие лечения существенно не изменили вероятность смерти, НЭК или ВЖК. То есть высокая доза ибупрофена не делает ребенка хуже, и это хорошо, но и не улучшает краткосрочный прогноз, вероятно, с надеждой на улучшение долгосрочного прогноза. Итак, остается неопровержимым, что ингибиторы циклооксигеназы – нестероидные противовоспалительные средства, повышают вероятность закрытия ГЗОАП. Что еще можно сделать, чтобы улучшить прогноз для недоношенного? Начать лечить ГЗОАП до его клинических проявлений, чтобы он не успел существенно повредить организму ребенка. Есть метаанализы, в которых делается вывод – целенаправленное медикаментозное лечение предсимптоматического ОАП снижает частоту развития симптоматического ОАП, но не неонатальную смертность [11]. Иными словами, проток закрывается, но исход не улучшается. Объединенные данные в исследовании 2018 г. [12] показали, что профилактический прием индометацина не был связан с более высокими или более низкими скорректированными на риск шансами смерти или развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) и БЛД среди выживших. Однако выявлена слабая связь между индометациновой профилактикой и снижением риска смертности, и это, пожалуй, первое упоминание о том, что профилактическое закрытие ГЗОАП приводит к каким-то положительным прогнозам. Тем не менее, авторы не до конца уверены в том, что это реальный вывод, а не случайность, и настаивают на необходимости продолжения исследований.

Заслуживает безусловного внимания еще одно исследование по оценке эффективности и безопасности стратегий раннего лечения ГЗОАП в сравнении с выжидательной тактикой для снижения смертности и заболеваемости у недоношенных детей [13]. Результаты по-прежнему неутешительные: очень раннее лечение, вероятно, не уменьшает частоту хирургического лигирования ОАП, тяжелых ВЖК или НЭК (доказательства со средней степенью достоверности) и не может уменьшить БЛД или нарушения развития нервной системы (доказательства с низкой степенью достоверности). Раннее или очень раннее фармакологическое лечение ГЗОАП, вероятно, не снижает смертность недоношенных детей (доказательства умеренной достоверности). И снова авторы настаивают на необходимости более крупных исследований с возможностью однозначно определить эффективность раннего фармакологического закрытия ГЗОАП [13].

В заключение обсуждения проблемы фармакологического закрытия ГЗОАП можно сослаться на обзорную статью, в которой указывается, что преимущества закрытия артериального протока у очень недоношенных детей не были убедительно продемонстрированы в многочисленных клинических испытаниях [14]. Автор связывает данную ситуацию с формированием

у крайне недоношенных новорожденных БЛД с обеднением сосудистого русла МКК, что приводит к повышению сопротивления легочных сосудов, ограничению легочного кровотока и, как следствие, снижает необходимость в срочном закрытии артериального протока [14]. Эти данные вновь возвращают к вопросу – а стоит ли лечить ГЗОАП?

#### **Вопросы хирургической коррекции ГЗОАП.**

В имеющейся отечественной методической литературе указывается, что хирургическая коррекция ОАП у недоношенного ребенка показана при одновременном наличии трех признаков: гемодинамическая значимость ОАП, подтвержденная эхоКГ, зависимость от искусственной вентиляции легких (ИВЛ), неэффективность двух курсов медикаментозной терапии ОАП или наличие противопоказаний к медикаментозной терапии ОАП, причем вопрос решается консилиумом [5]. Однако четких количественных критериев (например, в оценке гемодинамической значимости ОАП, зависимости новорожденного от ИВЛ) в качестве показаний к хирургической коррекции ГЗОАП нет. Тем не менее, если ОАП длительно функционирует и существенно ухудшает состояние пациента, мешает своевременному отлучению новорожденного от аппарата ИВЛ, вопрос о необходимости хирургической коррекции все равно встает.

Авторы ретроспективного статистически убедительного исследования [15] делают вывод, что перевязка ОАП у недоношенных новорожденных в возрасте до 28 недель гестации не была связана со смертельным исходом или нарушением развития нервной системы, и не было различий между группами в частоте развития БЛД, ретинопатии недоношенных или нарушений неврологического развития в анамнезе. Частота летального исхода была ниже среди младенцев, перенесших лигирование, хотя авторы не исключают статистическую погрешность при оценке выживаемости. Ранее сообщалось о связи лигирования с большей частотой и тяжестью заболеваний, возможно, из-за предвзятости, так как на лигирование направляли более тяжелых пациентов [15]. Таким образом, польза от хирургического лигирования ОАП вполне вероятно существует или по крайней мере, лигирование не повышает риск неблагоприятного исхода.

В метаанализе [16] 2021 г. по оценке эффективности и безопасности чрескожного закрытия ОАП у детей с массой тела 1 500 г и менее указывается, что показатель успешности процедуры достаточно высок, несмотря на выполнение вмешательства у более маловесных пациентов. Из 373 пациентов у 5 наступила смерть, связанная с процедурой, причем 4 умерших младенца имели вес менее 800 г. Прослежена закономерность: вес пациентов, подвергшихся вмешательству, на протяжении ряда лет уменьшался, а успешность процедуры увеличивалась [16]. Таким образом, данные прежних исследований вполне могут указывать на связь хирургической коррекции ОАП с неблагоприятными исходами, но по мере накопления опыта работы с более маловесными пациентами успешность процедуры растет, а значит можно надеяться на более благоприятный долгосрочный прогноз.

Однако не все так оптимистично: метаанализ [17] 2019 г. указывает, что паралич голосовых связок остается частым осложнением хирургического закрытия ОАП, особенно у недоношенных новорожденных. Подчеркивается, что сохраняющаяся высокая вероят-

ность осложнений как ближайших, так и отдаленных не позволяет однозначно судить о целесообразности хирургического вмешательства. Тем не менее, хочется отметить наличие в литературе ряда описаний клинических случаев, когда успешное хирургическое лечение ГЗОАП привело к значительному улучшению состояния и прогноза у конкретного пациента [18].

Что же в конечном счете влияет на успешность лечения ГЗОАП? Можно ли выделить категорию пациентов, в отношении которых все усилия по коррекции будут полезны и даже необходимы, и категорию, в которой существенно повлиять на исход не получится вне зависимости от избранной тактики? Возможно в гипотетическом существовании таких групп и кроется разгадка неоднозначности выбора тактики ведения пациентов с ЭНМТ и ГЗОАП.

**Патофизиологические аспекты эффективности терапии ГЗОАП у новорожденных с ЭНМТ.** В настоящее время все больший интерес вызывают предикторы длительно персистирующего ГЗОАП и эффективность его лечения. Например, появился ряд статей, которые указывают на патогенетическую связь между уровнем гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и эффективностью медикаментозного закрытия ГЗОАП [19, 20], между низким уровнем гемоглобина, тромбоцитов и длительно персистирующим ГЗОАП [21]. Также обнаружена связь ГЗОАП со сниженным уровнем калия в сыворотке крови в первую неделю жизни недоношенных новорожденных с ЭНМТ, что предположительно нарушает у них механизм закрытия артериального протока. В дальнейшем формируются патогенетические цепочки и порочные круги, которые поддерживают ГЗОАП открытым [21]. Эти данные дают основание полагать, что оценка успешности медикаментозного закрытия ГЗОАП в общей популяции может дать неоднозначные результаты, тогда как преобразование пациентов в группы по указанным выше или каким-то иным параметрам позволит получить более достоверные и точные результаты. Более того, имея конкретные данные о связи ряда показателей анализа крови и ГЗОАП, можно найти патогенетически обоснованные подходы и более эффективные методы медикаментозного лечения ОАП для повышения вероятности его закрытия.

В исследовании [22] определены гемодинамические признаки эффективности медикаментозного лечения ГЗОАП: отношение размеров левого предсердия к корню аорты и максимальная скорость кровотока по Баталову протоку. Это означает, что чем больше гемодинамически значим ОАП, тем менее вероятно его успешное консервативное лечение.

Одним из самых серьезных осложнений ГЗОАП называют БЛД. Помимо развития дыхательной недостаточности той или иной степени, БЛД чревата развитием легочной гипертензии (ЛГ) – состояния, которое затрагивает также системную гемодинамику и нередко требует хирургического лечения [23]. ЛГ выявляется у детей при среднетяжелой БЛД в 20 % случаев, а при тяжелой – в 32 %. При этом патогенез БЛД весьма сложен, и невозможно найти связь ее развития с каким-то одним этиологическим фактором [24]. К независимым предикторам БЛД относят такие факторы, как неонатальный сепсис, поражение легких уреоплазменной инфекцией, недоношенность, низкая масса тела. ИВЛ как фактор, повреждающий легкие, повышает не только вероятность, но и степень тяжести БЛД. ОАП уси-

ливает отек легких и их повреждение, а также требует ужесточения ИВЛ, однако закрытие ОАП не обязательно снижает частоту БЛД. На основании этих факторов авторы исследования склоняются к тому, что связь между ОАП и БЛД является скорее ассоциацией, нежели причинно-следственной связью [24]. Таким образом, в данном исследовании нет указаний на наличие прямой связи между БЛД и ГЗОАП. БЛД формируется от каких-то других причин и не зависит от ГЗОАП? БЛД формируется от других причин, и они в совокупности способствуют длительной пресистенции ОАП? Тогда ГЗОАП – это уже следствие формирующейся БЛД? Или, напротив, даже непродолжительное функционирование ГЗОАП приводит к необратимым изменениям в МКК, вследствие чего даже после закрытия ОАП формирование БЛД не прерывается?

Закрытие протока в постнатальном периоде регулируется уровнем кислорода и эффектами сосудорасширяющих веществ. Сосудистые реакции, опосредованные калиевыми и кальциевыми каналами, такие факторы, как митохондриальные активные формы кислорода и эндотелин 1 (мощный вазоконстриктор) формируются к определенному гестационному возрасту [25]. Проходимость артериального протока плода регулируется низким содержанием кислорода в крови и простааноидами, преимущественно простагландином E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) и простаглицлином (PGI<sub>2</sub>). Уровни PGE<sub>2</sub> и PGI<sub>2</sub> высоки у плода в результате продукции их плацентой и сниженного клиренса легких плода. Успешное локальное сокращение приводит к возникновению «гипоксической зоны», запускает гибель клеточных стенок протока и производство индуцируемых гипоксией факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста (TGF-β) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к ремоделированию сосудов и анатомическому закрытию артериального протока. В случае с глубоко недоношенными эти факторы, обеспечивающие в физиологических условиях закрытие ОАП, не работают. В исследованиях на недоношенных кроликах показано, что незрелость как калиевых, так и кальциевых каналов приводит к неэффективности кислородозависимого сокращения артериального протока [25].

По данным некоторых исследований [25, 26], эхокардиографическое определение значимости ОАП недостаточно для прогноза осложнений у недоношенных, тогда как показатели NT-pro-BNP в плазме и уровень кардиального тропонина T (сTnT) выше у недоношенных детей (ОНМТ или 32 недели беременности) с ОАП, у которых впоследствии развивается ВЖК III/IV степени или летальный исход, по сравнению с теми, у кого есть ОАП и без осложнений. Таким образом, к числу показателей, которые в настоящее время активно исследуются с позиций поиска новых маркеров ГЗОАП и его прогноза, следует отнести простагландин-1, эндотелин 1, NT-pro-BNP и сTnT.

Выявлено, что у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ с ГЗОАП уровень простаглицлина в моче достоверно выше на 4–5-й день и к концу неонатального периода [27]. PGI<sub>2</sub> вырабатывается эндотелием сосудов и способствует их расширению; возможно влияние PGI<sub>2</sub> на калиевые каналы; его уровень повышается при повреждении эндотелия, гипоксии, гемодинамических нарушениях, что патогенетически связано с длительно функционирующим ГЗОАП [25]. В несколько ином ключе обсуждаются простааноиды при таком тяжелом ос-

ложении БЛД, как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). В Евразийских клинических рекомендациях так описывается патогенез ЛАГ: дисфункция эндотелия легочных сосудов рассматривается в качестве интегрального патогенетического фактора: возникают вазоконстрикция, ремоделирование и нарушение эластичности стенки легочных сосудов, а также тромбоз *in situ*. Процессы сужения сосудов связаны с дисбалансом вазоактивных медиаторов и дисфункцией калиевых каналов в гладкомышечных клетках. Выявлено повышение продукции тромбоксанов и эндотелина-1, дефицит вазодилататоров – PGI2 и оксида азота (NO). Ремоделирование сосудов МКК является результатом пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, фибробластов, в адвентиции избыточно вырабатывается внеклеточный матрикс [28].

Таким образом, дисфункция эндотелия сосудов МКК (в первую очередь артериол) приводит к нарушению синтеза простагландинов (в первую очередь, PGI2), а также к выраженному повышению продукции тромбоксанов и эндотелина-1 на фоне существенного уменьшения образования NO. Следовательно, если до 1-го месяца жизни у новорожденных с ГЗОАП повышен уровень PGI2 [26], то можно предположить, что в этом периоде еще не формируется дисфункция эндотелия. Может ли это указывать на «терапевтическое окно», когда коррекция гиповолемии МКК в связи с лигированием ГЗОАП еще может давать эффект по профилактике формирования тяжелой БЛД и ЛГ? И возможно ли использование исследования уровня PGI2 в качестве маркера успеха хирургического закрытия ОАП в плане улучшения долгосрочного прогноза?

Значимыми патогенетическими факторами формирования ЛАГ признаются гиповентиляция и повреждение эндотелия [26]. Гиповентиляция и альвеолярная гипоксия «включают» рефлекс Эйлера – Лиллебранда, который приводит к сужению легочных артериол и увеличению прекапиллярного сопротивления. На этом фоне вполне может возникнуть повреждение эндотелия как патогенетический фактор, запускающий каскад реакций, приводящих к ремоделированию сосудов МКК и необратимости процессов, поддерживающих ЛАГ. Какой же из двух факторов более значим с патогенетических позиций: гиповентиляция и снижение концентрации кислорода в альвеолярном воздухе или повреждение эндотелия с ремоделированием сосудов? В рекомендациях по лечению сформировавшейся БЛД с самого начала присутствовала кислородотерапия, в последнее время акцент делается на вазоактивные препараты и ангиопротекторы [2, 26].

Проблему БЛД рассматривают также с учетом генетической предрасположенности недоношенных детей к формированию БЛД. Выявлены определенные аллели, которые ассоциированы с вероятностью развития данного осложнения [29]. Кроме того, существует наследственная ЛГ, которая может быть ассоциирована с мутацией гена, кодирующего мембранный белок эндотелиальных клеток и белок калиевых каналов [28]. Таким образом, некоторые дети в силу наследственной предрасположенности в период недоношенности имеют повышенный риск развития у них БЛД, вероятно поэтому наличие у них ГЗОАП будет иметь второстепенное значения.

Внутриутробное воспаление не является независимым фактором риска БЛД, но именно связанные с ним последствия хориоамнионита, такие как неонатальный сепсис, увеличивают вероятность развития БЛД. На экспериментальных моделях внутриутробной инфекции показано, что хронический хориоамнионит, опосредованный уреоплазмой, приводит к патологии легких, которая моделирует БЛД у детей грудного возраста [24]. В другом исследовании выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов в пуповинной крови и тяжестью ЛГ, развившейся у пациента в дальнейшем [30]. Поскольку ЛГ связана с течением БЛД, развитие выраженного воспаления у плода приводит к более тяжелому течению БЛД. Однако с учетом наличия наследственной предрасположенности к БЛД и патогенеза сепсиса, который в известной степени является проявлением нерегулируемого избыточного воспалительного ответа, можно предположить именно генетическую подоплеку выраженного воспалительного процесса у той группы недоношенных, у которых БЛД будет протекать тяжелее и с осложнениями. Тогда роль ГЗОАП вновь отходит на второй план, и его закрытие в данной ситуации долгосрочный прогноз существенно улучшить не сможет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной литературе нет однозначной позиции в отношении тактики ведения пациентов с ГЗОАП с целью его закрытия. Тем не менее, понимание патогенетической роли ГЗОАП в состоянии недоношенных, особенно с ЭНМТ, привело к широкому практическому применению методов фармакологического и хирургического закрытия ОАП. При этом, с точки зрения доказательной медицины, нет значимого улучшения долгосрочного прогноза от вышеуказанных манипуляций. Может ли оказаться, что ГЗОАП – лишь часть патогенетической цепи какого-то другого заболевания, в котором ГЗОАП не является главным патогенетическим фактором? Возможно, формирование БЛД и ЛАГ имеет другую основную причину, такую как незрелость ряда систем в сочетании с генетической предрасположенностью, где ГЗОАП является лишь фактором, который сопутствует глубокой недоношенности. Существуют ли предикторы эффективности закрытия ГЗОАП (например, PGI2, NT-pro-BNP, cTnT), которые в совокупности позволят выделить различные с точки зрения тактики категории пациентов? Если да, то построенные с учетом этих или иных факторов прогностические модели позволят определять пациентов, которым фармакологическое или хирургическое лечение показано, пациентов, которым лечение не требуется или не принесет желаемого эффекта, а может лишь увеличить осложнения. Оценка патогенетических факторов формирования сложной патологии недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОАП с позиций доказательной медицины обеспечит индивидуальный подход при выборе тактики ведения каждого из этих пациентов.

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.



## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Овсянников Д. Ю., Кравчук Д. А., Николаева Д. Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6, № 3. С. 74–98.
2. Межинский С. С., Карпова А. Л., Мостовой А. В., Андреев А. В., Шилова Н. А., Харламова Н. В. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом – 2019 // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 46–58.
3. Vettukattil J. J. Pathophysiology of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant // *Curr Pediatr Rev.* 2016. Vol. 12, Is. 2. P. 120–122. DOI 10.2174/157339631202160506002215.
4. Clyman R. I., Couto J., Murphy G. M. Patent Ductus Arteriosus: Are Current Neonatal Treatment Options Better or Worse Than No Treatment at All? // *Semin Perinatol.* 2012. Vol. 36, Is. 2. P. 123–129.
5. Буров А. А., Дегтярев Д. Н., Ионов О. В., Крючко Д. С., Митупов З. П., Мовсесян Р. Р., Мостовой А. В., Нагорная Ю. В., Пруткин М. Е., Разумовский А. Ю., Сапун О. И. Открытый артериальный проток у недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 120–128.
6. Evans P., O'Reilly D., Flyer J. N., Soll R., Mitra S. Indomethacin for Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. Vol. 1, Is. 1. P. CD013133. DOI 10.1002/14651858.CD013133.pub2.
7. Ohlsson A., Walia R., Shah S. S. Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm or Low Birth Weight (or Both) Infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 9, Is. 9. P. CD003481. DOI 10.1002/14651858.CD003481.pub7.
8. Huang X., Wang F., Wang K. Paracetamol versus Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31, Is. 16. P. 2216–2222. DOI 10.1080/14767058.2017.1338263.
9. Ohlsson A., Shah P. S. Paracetamol (Acetaminophen) for Patent Ductus Arteriosus in Preterm or Low Birth Weight Infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 4, Is. 4. P. CD010061. DOI 10.1002/14651858.CD010061.pub3.
10. Mitra S., Florez I. D., Tamayo M. E. et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen with Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // *JAMA.* 2018. Vol. 319, Is. 12. P. 1221–1238. DOI 10.1001/jama.2018.1896.
11. Farooqui M. A., Elsayed Y. N., Jeyaraman M. M. et al. Pre-symptomatic Targeted Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Newborns: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Neonatal Perinatal Med.* 2019. Vol. 12, Is. 1. P. 1–7. DOI 10.3233/NPM-17130.
12. Jensen E. A., Foglia E. E., Schmidt B. Association between Prophylactic Indomethacin and Death or Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // *Semin Perinatol.* 2018. Vol. 42, Is. 4. P. 228–234. DOI 10.1053/j.semperi.2018.05.005.
13. Mitra S., Scrivens A., von Kursell A. M., Disher T. Early Treatment versus Expectant Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus for Preterm Infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 12, Is. 12. P. CD013278. DOI 10.1002/14651858.CD013278.pub2.
14. Hoffman J. I. E. Interaction between Pulmonary Vasculature and the Patent Ductus Arteriosus in Very Premature Infants // *J Neonatal Perinatal Med.* 2021. Vol. 14, Is. 2. P. 159–161. DOI 10.3233/NPM-190278.
15. Weisz D. E., Mirea L., Rosenberg E. et al. Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation with Death or Neurodevelopmental Impairment among Extremely Preterm Infants // *JAMA Pediatr.* 2017. Vol. 171, Is. 5. P. 443–449. DOI 10.1001/jamapediatrics.2016.5143.
16. Bischoff A. R., Jasani B., Sathanandam S. K. et al. Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants 1.5 kg or Less: A Meta-Analysis // *J Pediatr.* 2021. Vol. 230. P. 84–92.e14. DOI 10.1016/j.jpeds.2020.10.035.
17. Henry B. M., Hsieh W. C., Sanna B. et al. Incidence, Risk Factors, and Comorbidities of Vocal Cord Paralysis after Surgical Closure of a

## REFERENCES

1. Ovsiannikov D. Yu., Kravchuk D. A., Nikolaeva D. Yu. Clinical Pathophysiology of the Respiratory System in Preterm Infants // *Neonatology: News, Views, Education.* 2018. Vol. 6, No. 3. P. 74–98. (In Russian).
2. Mezinsky S. S., Karpova A. L., Mostovoy A. V., Andreev A. V., Shilova N. A., Kharlamova N. V. Overview of the European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 // *Neonatology: News, Views, Education.* 2019. Vol. 7, No. 3. P. 46–58. (In Russian).
3. Vettukattil J. J. Pathophysiology of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant // *Curr Pediatr Rev.* 2016. Vol. 12, Is. 2. P. 120–122. DOI 10.2174/157339631202160506002215.
4. Clyman R. I., Couto J., Murphy G. M. Patent Ductus Arteriosus: Are Current Neonatal Treatment Options Better or Worse Than No Treatment at All? // *Semin Perinatol.* 2012. Vol. 36, Is. 2. P. 123–129.
5. Burov A. A., Degtyarev D. N., Ionov O. V., Kryuchko D. S., Mitupov Z. P., Movsesyan R. R., Mostovoi A. V., Nagornaya Yu. V., Prutkin M. E., Razumovsky A. Yu., Sapun O. I. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Consensus Report // *Neonatology: News, Views, Education.* 2016. No. 4. P. 120–128. (In Russian).
6. Evans P., O'Reilly D., Flyer J. N., Soll R., Mitra S. Indomethacin for Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. Vol. 1, Is. 1. P. CD013133. DOI 10.1002/14651858.CD013133.pub2.
7. Ohlsson A., Walia R., Shah S. S. Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm or Low Birth Weight (or Both) Infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 9, Is. 9. P. CD003481. DOI 10.1002/14651858.CD003481.pub7.
8. Huang X., Wang F., Wang K. Paracetamol versus Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31, Is. 16. P. 2216–2222. DOI 10.1080/14767058.2017.1338263.
9. Ohlsson A., Shah P. S. Paracetamol (Acetaminophen) for Patent Ductus Arteriosus in Preterm or Low Birth Weight Infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 4, Is. 4. P. CD010061. DOI 10.1002/14651858.CD010061.pub3.
10. Mitra S., Florez I. D., Tamayo M. E. et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen with Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // *JAMA.* 2018. Vol. 319, Is. 12. P. 1221–1238. DOI 10.1001/jama.2018.1896.
11. Farooqui M. A., Elsayed Y. N., Jeyaraman M. M. et al. Pre-symptomatic Targeted Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Newborns: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Neonatal Perinatal Med.* 2019. Vol. 12, Is. 1. P. 1–7. DOI 10.3233/NPM-17130.
12. Jensen E. A., Foglia E. E., Schmidt B. Association between Prophylactic Indomethacin and Death or Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // *Semin Perinatol.* 2018. Vol. 42, Is. 4. P. 228–234. DOI 10.1053/j.semperi.2018.05.005.
13. Mitra S., Scrivens A., von Kursell A. M., Disher T. Early Treatment versus Expectant Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus for Preterm Infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 12, Is. 12. P. CD013278. DOI 10.1002/14651858.CD013278.pub2.
14. Hoffman J. I. E. Interaction between Pulmonary Vasculature and the Patent Ductus Arteriosus in Very Premature Infants // *J Neonatal Perinatal Med.* 2021. Vol. 14, Is. 2. P. 159–161. DOI 10.3233/NPM-190278.
15. Weisz D. E., Mirea L., Rosenberg E. et al. Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation with Death or Neurodevelopmental Impairment among Extremely Preterm Infants // *JAMA Pediatr.* 2017. Vol. 171, Is. 5. P. 443–449. DOI 10.1001/jamapediatrics.2016.5143.
16. Bischoff A. R., Jasani B., Sathanandam S. K. et al. Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants 1.5 kg or Less: A Meta-Analysis // *J Pediatr.* 2021. Vol. 230. P. 84–92.e14. DOI 10.1016/j.jpeds.2020.10.035.
17. Henry B. M., Hsieh W. C., Sanna B. et al. Incidence, Risk Factors, and Comorbidities of Vocal Cord Paralysis after Surgical Closure of a

- Patent Ductus Arteriosus: A Meta-Analysis // *Pediatr Cardiol*. 2019. Vol. 40, Is. 1. P. 116–125. DOI 10.1007/s00246-018-1967-8.
18. Беџ О. Г., Пронская О. А. Опыт хирургического лечения открытого артериального протока у недоношенного ребенка из двойни // *Региональный вестник*. 2020. Т. 41, № 2. С. 17–18.
  19. Дружба А. В., Мостовой А. В., Карпова А. Л., Иевков С. А. Влияние уровня гемоглобина и гематокрита на успех медикаментозного закрытия артериального протока у недоношенных новорожденных // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 6, № 4. С. 9–15.
  20. Sallmon H., Weber S. C., Dirks J. et al. Association between Platelet Counts before and during Pharmacological Therapy for Patent Ductus Arteriosus and Treatment Failure in Preterm Infants // *Front Pediatr*. 2018. Vol. 6. P. 41.
  21. Пересторонина М. В., Корпачева О. В., Пальянов С. В. Показатели газового состава капиллярной крови как маркеры гемодинамической значимости открытого артериального протока // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021. Т. 48, № 2. С. 85–90. DOI 10.34822/2304-9448-2021-2-85-90.
  22. Савченко О. А., Кривцова Л. А., Павлинова Е. Б. Гемодинамические предикторы успешного медикаментозного закрытия функционирующего артериального протока у новорожденных с гестационным возрастом менее 28 нед // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016. № 3. С. 39–45.
  23. Вайалтрикковил С., Ворхис Э., Стрицке А., Башир Р. А., Мухаммед Х., Камалуддин М., Томас С., Аль Авад Э., Мурти П., Сорайшам А. Легочная гипертензия у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией: проспективное исследование // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 3. С. 78–86.
  24. Thekkeveedu R. K., Guaman M. C., Shivanna B. Bronchopulmonary Dysplasia: A Review of Pathogenesis and Pathophysiology // *Respir Med*. 2017. Vol. 132. P. 170–177. DOI 10.1016/j.rmed.2017.10.014.
  25. Hamrick S. E. G., Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125, Is. 5. P. 1020–1030. DOI 10.1542/peds.2009-3506.
  26. Овсянников Д. Ю., Кантемирова М. Г., Павлова Е. С., Петрова Н. А., Володин Н. Н., Макаренко Е. В. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией // *Педиатрия*. 2020. Т. 99, № 1. С. 175–185.
  27. Фисюк Ю. А., Харламова Н. В., Чаша Т. В., Попова И. Г., Ситникова О. Г., Назаров С. Б. Динамика концентрации простациклина в моче у глубоко недоношенных новорожденных с функционирующим артериальным протоком // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020. Т. 8, № 1. С. 16–21.
  28. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С., Азизов В. А., Барбараш О. Л., Веселова Т. Н., Гальявич А. С., Горбачевский С. В., Зелвеян П. А., Лазарева И. В., Мукаров М. А., Наконечников С. Н., Саидова М. А., Сарыбаев А. Ш., Стукалова О. В., Шалаев С. В., Шмальц А. А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // *Евразийский кардиологический журнал*. 2020. № 1. С. 78–122. DOI 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
  29. Пожарищенская В. К., Давыдова И. В., Савостьянов К. В., Пушков А. А. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2019. Т. 98, № 6. С. 78–85.
  30. Панкратьева Л. Л., Мухин В. Е., Володин Н. Н., Румянцев А. Г. Продукция ростовых факторов и цитокинов плодом как прогностический фактор развития легочной гипертензии у глубоко недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией // *Педиатрия*. 2020. Т. 99, № 1. С. 64–69.
  - Patent Ductus Arteriosus: A Meta-Analysis // *Pediatr Cardiol*. 2019. Vol. 40, Is. 1. P. 116–125. DOI 10.1007/s00246-018-1967-8.
  18. Bets O. G., Pronskaya O. A. Opyt khirurgicheskogo lecheniia otkrytogo arterialnogo protoka u nedonoshennogo rebenka iz dvoini // *Regionalnyi vestnik*. 2020. Vol. 41, No. 2. P. 17–18. (In Russian).
  19. Druzhba A. V., Mostovoy A. V., Karpova A. L., Ievkov S. A. Influence of Hemoglobin and Hematocrit Levels on the Successful Medical Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants // *Neonatology: News, Views, Education*. 2018. Vol. 6, No. 4. P. 9–15. (In Russian).
  20. Sallmon H., Weber S. C., Dirks J. et al. Association between Platelet Counts before and during Pharmacological Therapy for Patent Ductus Arteriosus and Treatment Failure in Preterm Infants // *Front Pediatr*. 2018. Vol. 6. P. 41.
  21. Perestoronina M. V., Korpacheva O. V., Palyanov S. V. Capillary Blood Gas Composition Indicators as Markers of the Hemodynamic Significance of the Patent Ductus Arteriosus // *Vestnik SurGU. Medicina*. 2021. Vol. 48, No. 2. P. 85–90. DOI 10.34822/2304-9448-2021-2-85-90. (In Russian).
  22. Savchenko O. A., Krivtsova L. A., Pavlinova E. B. Hemodynamic Predictors of Successful Medical Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Infants with Gestational Age Less Than 28 Weeks // *Neonatology: News, Views, Education*. 2016. No. 3. P. 39–45. (In Russian).
  23. Vayalthrikkovil S., Vorhies E., Stritzke A., Bashir R. A., Mohammad K., Kamaluddeen M., Thomas S., Al Awad E., Murthy P., Soraisham A. Prospective Study of Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia // *Neonatology: News, Views, Education*. 2019. Vol. 7, No. 3. P. 78–86. (In Russian).
  24. Thekkeveedu R. K., Guaman M. C., Shivanna B. Bronchopulmonary Dysplasia: A Review of Pathogenesis and Pathophysiology // *Respir Med*. 2017. Vol. 132. P. 170–177. DOI 10.1016/j.rmed.2017.10.014.
  25. Hamrick S. E. G., Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125, Is. 5. P. 1020–1030. DOI 10.1542/peds.2009-3506.
  26. Ovsyannikov D. Yu., Kantemirova M. G., Pavlova E. S., Petrova N. A., Volodin N. N., Makarenko E. V. Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia // *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*. 2020. Vol. 99, No. 1. P. 175–185. (In Russian).
  27. Fisyuk Yu. A., Kharlamova N. V., Chasha T. V., Popova I. G., Sitnikova O. G., Nazarov S. B. Dynamics of Prostacycline Concentration in Urine of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants // *Neonatology: News, Views, Education*. 2020. Vol. 8, No. 1. P. 16–21. (In Russian).
  28. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Valieva Z. S., Azizov V. A., Barbarash O. L., Veselova T. N., Galyavich A. S., Gorbachevsky S. V., Zelveyan P. A., Lazareva I. V., Mukarov M. A., Nakonechnikov S. N., Saidova M. A., Sarybaev A. Sh., Stukalova O. V., Shalaev S. V., Shmalts A. A. Eurasian Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension // *Eurasian Heart Journal*. 2020. No. 1. P. 78–122. DOI 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122. (In Russian).
  29. Pozharishchenskaya V. K., Davydova I. V., Savostyanov K. V., Pushkov A. A. Clinical Anamnestic and Molecular Genetic Risk Factors for the Formation of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants // *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*. 2019. Vol. 98, No. 6. P. 78–85. (In Russian).
  30. Pankratyeva L. L., Mukhin V. E., Volodin N. N., Rummyantsev A. G. The Production of Growth Factors and Cytokines by the Fetus as a Prognostic Factor in the Development of Pulmonary Hypertension in Very Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia // *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*. 2020. Vol. 99, No. 1. P. 64–69. (In Russian).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**М. В. Пересторонина** – кандидат медицинских наук, ассистент.

**О. В. Корпачева** – доктор медицинских наук, доцент.

**С. В. Пальянов** – кандидат медицинских наук, доцент.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**M. V. Perestoronina** – Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor.

**O. V. Korpacheva** – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor.

**S. V. Palyanov** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.

# ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Нарт Фарук Кунешко<sup>1</sup>, Владимир Терентьевич Долгих<sup>2</sup>✉,  
Антон Валерьевич Ершов<sup>3</sup>, Софья Анатольевна Карпицкая<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы Родильный дом № 3, филиал 4, Москва, Россия

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского

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

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

<sup>4</sup>Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневского Минобороны России, Одинцово, Россия

<sup>1</sup>drnartfaruk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2754-5129>

<sup>2</sup>prof\_dolgih@mail.ru✉, <http://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

<sup>3</sup>salavatprof@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

<sup>4</sup>sfjakul@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9639-2170>

**Аннотация.** Цель – оценка эффективности плазмафереза на этапе прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне антифосфолипидного синдрома на основе частоты выявления антифосфолипидных антител. **Материалы и методы.** Исследованы образцы крови 137 пациенток для определения антифосфолипидных антител методом твердофазного иммуноферментного анализа до и после 7 процедур плазмафереза. **Результаты.** Установлено, что антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину-1 имелись у 74,5 % пациенток, суммарные антитела к фосфолипидам – у 68,6 %, антитела к кардиолипину – у 35 %, волчаночный антикоагулянт – у 27 %, антитела к  $\beta$ -субъединице хорионического гонадотропина человека – у 19,7 %. Проведение курса процедур плазмафереза снижает частоту выявления антител в 2–3 раза и может быть использовано в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием на фоне антифосфолипидного синдрома.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности, антифосфолипидный синдром, плазмаферез  
**Шифр специальности:** 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Для цитирования:** Кунешко Н. Ф., Долгих В. Т., Ершов А. В., Карпицкая С. А. Влияние плазмафереза на иммунологические показатели у пациенток с привычным невынашиванием беременности на фоне антифосфолипидного синдрома // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 68–73. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-68-73.

## ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности встречается у 10–25 % женщин и имеет тенденцию к увеличению, являясь одной из важнейших проблем современного акушерства и гинекологии [1, 2]. Среди причин репродуктивных потерь важную роль играют иммунологические нарушения [3–5]. Примерно у одной трети пациенток с привычным невынашиванием беременности на основании клинических и лабораторных данных выявляется антифосфолипидный синдром, который может приводить к развитию преэклампсии, плацентарной недостаточности, внутриутробной задержке развития плода [6]. Среди ключевых патогенетических факторов выделяют индуцированную антифосфолипидными антителами активацию компонентов комплемента, которые, с одной стороны, провоцируют воспаление и развитие плацентарной недостаточности, а с другой – стимулируют нейтрофилы, вызывают активацию фактора X, экспрессию тканевого фактора, взаимодействующего с фактором VIIa, что обуславливает усиление тромбообразования [7–9]. Выделяют три точки воздействия антифосфолипидных антител: клетки эндо-

телиа, клетки трофобласта и преимплантационные эмбрионы, которые подвергаются прямому токсическому эффекту [4, 10]. В патогенезе ранних презембрионических выкидышей лежит нарушение процесса имплантации. Воздействие антифосфолипидных антител ведет к изменению таких предимплантационных характеристик морулы, как конфигурация и заряд, подавляется синтез хорионического гонадотропина, нарушается слияние синцития, следствием чего является снижение глубины инвазии трофобласта и прерывание беременности [11].

При отсутствии своевременного лечения у женщин с циркулирующими антифосфолипидными антителами в 85–95 % случаев беременность заканчивается гибелью плода [12–13]. В связи с этим поиск наиболее эффективных методов коррекции антифосфолипидного синдрома является актуальной задачей акушерско-гинекологической практики, что обусловило цель настоящего исследования.

**Цель** – оценить эффективность плазмафереза в процессе прегравидарной подготовки женщин с привычным

невынашиванием беременности на фоне антифосфолипидного синдрома и частоты выявления антифосфолипидных антител.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 137 женщин в возрасте от 22 до 32 лет с диагнозом «Привычное невынашивание на фоне развития антифосфолипидного синдрома» (шифр № 96 по МКБ-10), наблюдавшихся согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"» на базе Родильного дома № 3 (филиал № 4) Центра планирования семьи и родоопомощения Департамента здравоохранения Москвы и Родильного дома № 4 (филиал № 1) Городской клинической больницы им. В. В. Виноградова. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений всем 137 пациенткам назначена комплексная терапия, из них 73 пациенткам, которые составили основную группу, провели курс плазмафереза, состоящий из 7 процедур, 64 пациентки, которым эфферентную терапию не проводили, вошли в группу сравнения.

Плазмаферез выполняли по прерывистой методике. В течение одной процедуры извлекали  $976,5 \pm 112,3$  мл

крови с последующим восполнением не менее 80 % объема свежезамороженной донорской плазмой, кристаллоидами. Извлеченную кровь центрифугировали на скорости 1 500 об/мин в течение 20 мин в центрифуге ОС-6М, затем плазму удаляли и проводили трехкратное «отмывание» эритроцитов изотоническим раствором хлорида натрия в соотношении 1:1,5. Полученную эритроцитарную массу подвергали облучению гелий-неоновым лазером на аппарате АЛОК-1 в дозе  $(3-3,5) \times 0,1$  Дж/мл в течение 18–22 мин. Для диагностики антифосфолипидного синдрома на анализаторе «MultiScan EX» методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли антитела к фосфолипидам, антитела (IgM и IgG) к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину-1 и к  $\beta$ -субъединице хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ ХГЧ) в венозной крови до и после проведения курса плазмафереза. Волчаночный антикоагулянт определяли с помощью коагулометра ACL-200 (Instrumental Laboratory, Испания).

Все пациентки подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании, которое было утверждено этическим комитетом Центрального военного клинического госпиталя им. А. А. Вишневского Министерства обороны Российской Федерации (протокол от 20.01.2020 № 26).

Original article

## PLASMAPHERESIS EFFECT ON IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH RECURRENT MISCARRIAGE ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Nart F. Kuneshko<sup>1</sup>, Vladimir T. Dolgikh<sup>2</sup>✉, Anton V. Ershov<sup>3</sup>, Sofya A. Karpitskaya<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Family Planning and Reproduction Center of the Moscow Healthcare Department, Maternity Hospital No. 3, Branch 4, Moscow, Russia

<sup>2</sup>V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

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

<sup>4</sup>Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky, Odintsovo, Russia

<sup>1</sup>drnartfaruk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2754-5129>

<sup>2</sup>prof\_dolgikh@mail.ru ✉, <http://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

<sup>3</sup>salavatprof@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

<sup>4</sup>sfjakul@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9639-2170>

**Abstract.** The study aims to evaluate the efficiency of plasmapheresis in preconception care of women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid syndrome based on the frequency of detection of antiphospholipid antibodies. **Materials and methods.** Blood samples of 137 patients were examined to determine antiphospholipid antibodies using solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay before and after a course of 7 plasmapheresis procedures. **Results.** The study recorded that 74.5 % of patients had antibodies to  $\beta$ 2-glycoprotein-1, 68.6 % had total antibodies to phospholipids, 35 % had antibodies to cardiolipin, 27 % had lupus anticoagulant, and 19.7 % had antibodies to  $\beta$ -subunit human chorionic gonadotropin. The course of plasmapheresis procedures reduces the frequency of antibody detection by 2–3 times and can be used in preconception care of women with miscarriage associated with antiphospholipid syndrome.

**Keywords:** recurrent miscarriage, antiphospholipid syndrome, plasmapheresis

**Code:** 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.

**For citation:** Kuneshko N. F., Dolgikh V. T., Ershov A. V., Karpitskaya S. A. Plasmapheresis Effect on Immunological Parameters in Patients with Recurrent Miscarriage Associated with Antiphospholipid Syndrome // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 68–73. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-68-73.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ STATISTICA 10.0 и Microsoft Excel. Для сравнения частот использовали построение таблиц  $2 \times 2$  с расчетом критерия  $\chi^2$ . При ожидаемых частотах менее 10 использовали поправку Йетса, при ожидаемых частотах менее 5 – точный двусторонний критерий Фишера. Для выявления взаимосвязи между проведением курса процедур плазмафереза и частотой выявления антител использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента Г в связи с наличием большого числа повторяющихся значений. Критический уровень значимости принимался как  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В крови женщин с привычным невынашиванием беременности наиболее часто выявляли антитела к  $\beta_2$ -гли-

копротеину 1 – у 102 (74,5 %) пациенток, причем у трети из них – в изолированном, у остальных – в сочетанном виде (рис. 1). На втором месте суммарные антитела к фосфолипидам (фосфатидилхолину, фосфатидилсерину, фосфатидиловой кислоте, фосфатидилэтаноламину) – у 94 (68,6 %) пациенток, причем только в сочетанном виде, что свидетельствует об их низкой диагностической специфичности. На третьем месте антитела к кардиолипину – у 48 (35 %) пациенток, в том числе у трети из них в изолированном, у остальных – в сочетанном виде. В меньшем числе случаев обнаружены: волчаночный антикоагулянт – 37 (27 %) случаев, из них 59,5 % – в изолированном, 40,5 % – в сочетанном виде; антитела к  $\beta$ ХГЧ – 27 (19,7 %) случаев, которые в 96,3 % выявлены только в сочетанном виде.

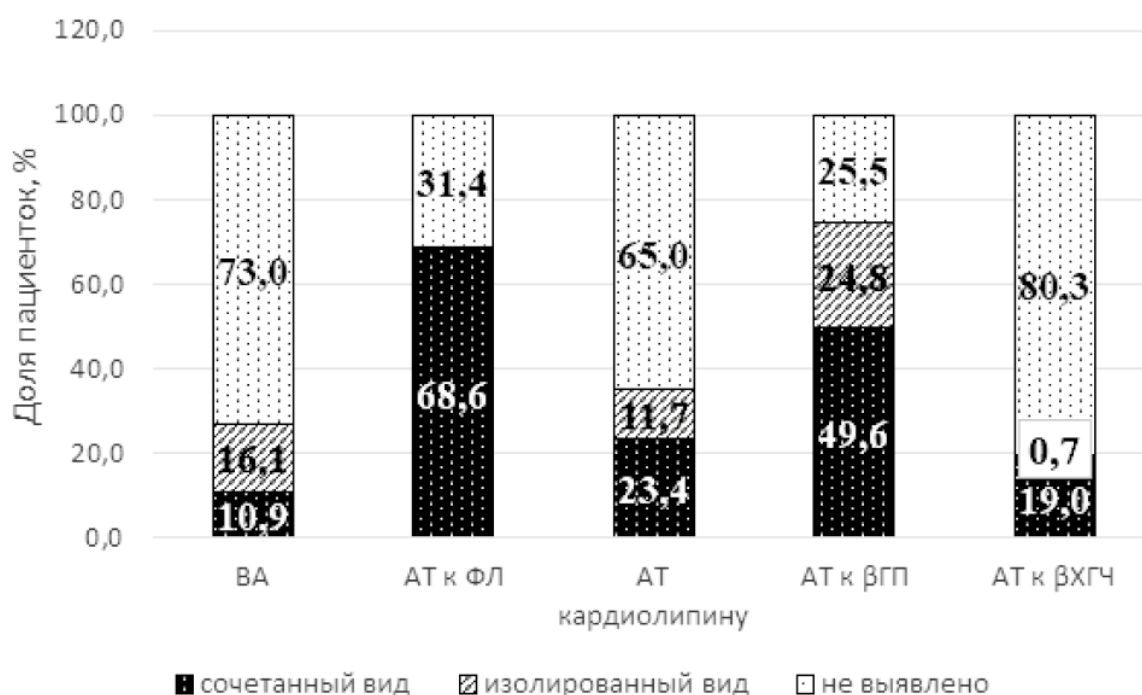


Рис. 1. Частота выявления маркеров антифосфолипидного синдрома у пациенток с привычным невынашиванием

После проведения комплексной терапии частота выявления волчаночного антикоагулянта снизилась в основной группе на 55,1 % ( $p = 0,023$ ), в группе сравнения – на 17,7 % ( $p = 0,54$ ). Так, волчаночный антикоагулянт до терапии в основной группе выявлен у 20 (27,4 %), а после – только у 9 (12,3 %) пациенток, в группе сравнения – у 17 (26,6 %) и 14 (21,9 %) пациенток соответственно. Таким образом, после курса процедур плазмафереза у пациенток основной группы волчаночный антикоагулянт определялся на 43,8 % реже ( $p = 0,21$ ), причем сочетанный с другими антителами и изолированный вид встречался примерно в равной степени.

Частота выявления суммарных антител к фосфолипидам снизилась в основной группе на 60,7 % ( $p = 0,0001$ ) и на 18,6 % ( $p = 0,15$ ) – в группе сравнения. Так, до терапии суммарные антитела к фосфолипидам в основной группе выявляли у 51 (69,7 %), а после – у 20 (27,4 %) пациенток, в группе сравнения – у 43 (67,2 %) и 35 (54,7 %) пациенток соответственно. В целом, после курса процедур плазмафереза суммарные антитела к фосфолипидам определялись на 49,9 % реже ( $p = 0,0012$ ).

Антитела к кардиолипину до курса лечения выявлены у 24 пациенток (32,8 %) основной группы и 24 пациенток (37,5 %) группы сравнения, после курса лечения – у 20 (27,4 %) и 23 (35,9 %) соответственно. Частота определения данных антител снизилась в основной группе на 16,5 % ( $p = 0,47$ ), а в группе сравнения – на 4,3 % ( $p = 0,85$ ), что на 31 % чаще по сравнению с основной группой ( $p = 0,28$ ). Доля сочетанных изолированных форм снижалась в равной степени.

Антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 до лечения выявлены у 52 пациенток (68,5 %) основной группы и у 50 (78,1 %) – в группе сравнения, после курса лечения – у 15 (20,5 %) и 42 (65,6 %) соответственно. В целом, частота обнаружения данных антител снизилась в основной группе на 70,1 % ( $p = 0,0001$ ), в группе сравнения – на 16 % ( $p = 0,12$ ). Таким образом, проведение эфферентной терапии снижает частоту выявления антител к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 в 3 раза ( $p = 0,00001$ ), причем частота верификации сочетанных форм снижена в 2,9 раз, а изолированных – в 5,7 раз.

Антитела к  $\beta$ ХГЧ определены в основной группе у 12 пациенток (16,4 %) до лечения и у 8 (11 %) – после лече-

ния, в группе сравнения – у 15 (23,4 %) и 13 (20,3 %) соответственно. На фоне терапии частота определения антител снизилась в основной группе на 32,9 % ( $p = 0,47$ ), а в группе сравнения – на 13,2 % ( $p = 0,67$ ) и была в 2 раза выше по сравнению с основной группой ( $p = 0,2$ ). Данные антитела после лечения верифицировались только в сочетании с другими маркерами антифосфолипидного синдрома.

Таким образом, проведение стандартной терапии, направленной на лечение и профилактику венозных

тромбоэмболических осложнений, позволяет снизить частоту выявления маркеров антифосфолипидного синдрома у женщин с привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки, однако различия между показателями до и после терапии не являются статистически значимыми. Включение в программу лечения курса процедур плазмафереза позволило уменьшить частоту выявления антител в 2–3 раза (рис. 2).

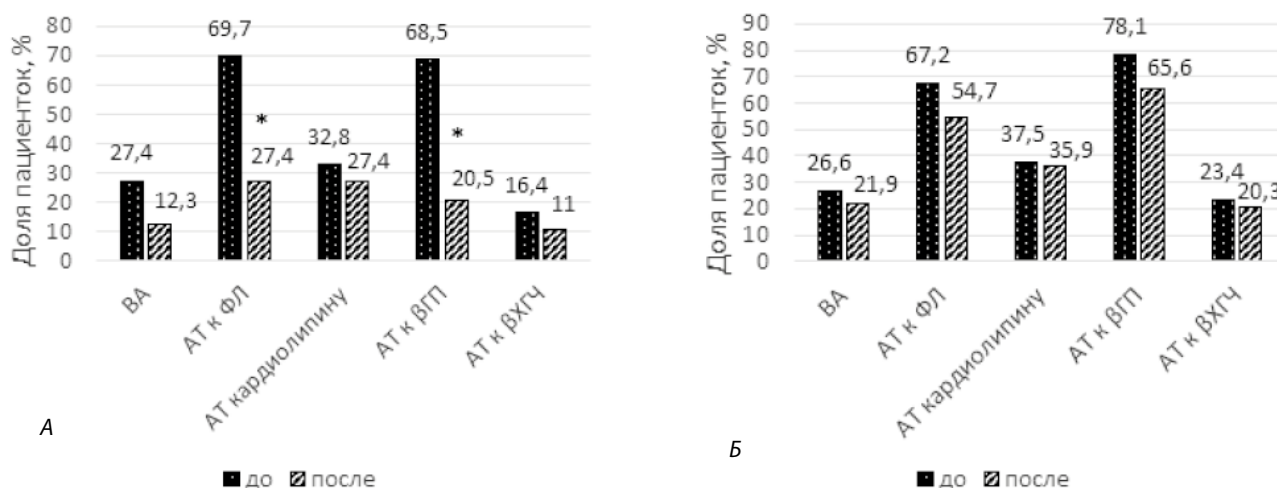


Рис. 2. Уровень антифосфолипидных антител до и после лечения у пациенток основной группы (А) и группы сравнения (Б).

\* – наличие статистически значимых отличий до и после проведения плазмафереза,  $p < 0,05$ , критерий  $\chi^2$

Наибольший эффект отмечен в отношении антител к  $\beta_2$ -гликопротеину-1, наименьший – в отношении антител к кардиолипину. Установлена корреляционная связь между проведением плазмафереза и частотой выявления антител к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 ( $G = 0,73$ ,  $p = 0,003$ ), к фосфолипидам ( $G = 0,68$ ,  $p = 0,0018$ ), к  $\beta$ ХГЧ ( $G = 0,16$ ,  $p = 0,048$ ), а также к волчаночному антикоагулянту ( $G = 0,24$ ,  $p = 0,012$ ).

Антифосфолипидные антитела представляют собой гетерогенную группу иммуноглобулинов, взаимодействие которых с фосфолипидами на мембранах клеток приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению синтеза тромбосана и простациклина, усилению адгезии и агрегации тромбоцитов и, как следствие, возникновению внутрисосудистого тромбоза в фетоплацентарном комплексе. Данные нарушения проявляются в клинической практике привычным невынашиванием беременности, а также преэклампсией, плацентарной недостаточностью и синдромом задержки роста плода [3, 4, 7, 12]. В нашем исследовании установлено, что у большинства женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне антифосфолипидного синдрома верифицировались антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1, а также суммарные тела к другим фосфолипидам, которые выявлялись только в сочетании виде. На третьем месте – антитела к кардиолипину. В исследовании Т. Н. Шляхтенко и соавт. [6] показано, что частота выявления антител к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 среди пациенток с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом достигает 20–24 %, другие антитела выявляются реже. Кроме того, в 74 % случаях отмечена детекция данных антител в изолированном виде, в 26 % – в сочетании с антителами к другим фосфолипидам. В исследовании

А. А. Гончаровой и соавт. [12] у пациенток с ранними эмбриональными потерями в 17,4 % случаев определялся волчаночный антикоагулянт, в 4,3 % – антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 и другим фосфолипидам.

В работе О. Ю. Ткаченко и соавт. [14] при обследовании пациенток с привычным невынашиванием беременности суммарные антитела к кардиолипину были выявлены у 26,7–46,7 % пациенток в зависимости от метода определения, а антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 – в 33,3–60 % случаев. Среди пациенток с привычной потерей беременности, обследованных И. В. Менжинской и соавт. на базе НЦАГиП им. В. И. Кулакова, повышенный уровень антифосфолипидных антител выявлен у 61,5 % женщин: к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 – у 51,8 %, кардиолипину – у 35,7 %, к другим фосфолипидам – у 91,1 % [15]. В работе Е. А. Корнюшиной и соавт. [11] при обследовании 358 женщин с отягощенным акушерским анамнезом антифосфолипидные антитела обнаружены у 38,8 % пациенток, из них у 21,2 % – антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1, кардиолипину и волчаночному антикоагулянту. Чаще всего выявляли антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 (54 %), волчаночному антикоагулянту (38,7 %), к кардиолипину (22,4 %). Суммарные антитела к другим фосфолипидам определялись в 17,6 % случаев, причем в изолированном виде – лишь в 11,45 % случаев [11].

Таким образом, несмотря на большую вариабельность данных, большинство авторов указывают, что у пациенток с привычным невынашиванием беременности наиболее часто выявляются антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1, кардиолипину и другим фосфолипидам. Известно, что наибольшей специфичностью в диагностике антифосфолипидного синдрома обладает прямое определение антител к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 [16].



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для снижения активности аутоиммунного процесса при подготовке к беременности возможно применение эфферентных методов. Показано, что при плазмаферезе происходит удаление аутоантител, иммунногенных плазменных белков, иммунных комплексов и молекул адгезии [11]. Установлено положительное влияние плазмафереза на состояние пациентов с другими заболеваниями, ассоциированными с аутоантителами [17]. Однако в случае отсутствия эффекта от плазмафереза при его изолированном назначении [4] следует рассмотреть возможность его использования в комплексной терапии. В нашем исследовании продемонстрировано существенное снижение уровня антифосфолипидных антител,

в особенности антител к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 на фоне курса процедур плазмафереза. Данный метод эфферентной терапии способствует иммунокоррекции, улучшению реологических свойств крови, детоксикации, повышению чувствительности к лекарственной терапии [1, 12, 18, 19], что позволяет рекомендовать его в процессе прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне антифосфолипидного синдрома.

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гончарова А. А., Кравченко Е. Н. К вопросу о причинах привычной потери беременности // Современные направления развития регионального здравоохранения : материалы науч.-практич. конф., посвященной 95-летию Омской областной клинич. больницы. Омск, 2015. С. 439–441.
2. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М. : МИА, 2010. 534 с.
3. Амриева Д. Х., Ольмесова А. Р., Складорова С. А., Петров Ю. А. Антифосфолипидный синдром как причина невынашивания беременности // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 8. С. 100–103.
4. Беляева М. А., Бобров С. А., Лапин С. В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции (обзор) // Вестник Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. 2015. Т. 3, № 7. С. 118–123.
5. Садекова О. Н., Никитина Л. А., Демидова Е. М. Гестационные осложнения как результат нарушения процессов имплантации // Проблемы репродукции. 2011. № 5. С. 17–24.
6. Шляхтенко Т. Н., Алябьева Е. А., Аржанова О. Н., Сельков С. А., Плужникова Т. А., Чепанов С. В. Антифосфолипидный синдром при невынашивании беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. № 5. С. 69–76.
7. Макаренко Е. В. Антифосфолипидный синдром // Проблемы здоровья и экологии. 2017. № 4 (54). С. 4–11.
8. Arachchillage D. R. J., Laffan M. Pathogenesis and Management of Antiphospholipid Syndrome // Br J Haematol. 2017. Vol. 178, Is. 2. P. 181–195.
9. Negrin S., Pappalardo F., Murdaca G., Indiveri F., Puppo F. The Antiphospholipid Syndrome: From Pathophysiology to Treatment // Clin Exp Med. 2017. Vol. 17, Is. 3. P. 257–267.
10. Кривонос М. И., Зайнулина М. С., Сельков С. А. Антифосфолипидный синдром и ранние репродуктивные потери // Акушерство, гинекология и репродукция. 2016. № 4. С. 114–122.
11. Корнюшина Е. А., Чепанов С. В., Сельков С. А. и др. Профилактика потери беременности у женщин с циркулирующей аутоантител, не входящих в критерии антифосфолипидного синдрома // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67, № 6. С. 24–30.
12. Гончарова А. А., Кравченко Е. Н., Кривчик Г. В., Вотрина И. Р., Чебакова В. Ю. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике // Мать и дитя в Кузбассе. 2018. Т. 72, № 1. С. 52–56.
13. Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M. A. Antiphospholipid Syndrome // Lancet. 2010. Vol. 376, Is. 9751. P. 1498–1509.
14. Ткаченко О. Ю., Лапин С. В., Шмонин А. А., Соловьева Л. Н., Бондарева Е. А., Сельков С. А., Чепанов С. В., Тотолян А. А., Роггенбук Д. Анализ спектра антифосфолипидных антител у пациентов с тромбозами и привычным невынашиванием беременности // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, № 5. С. 753–762.
15. Менжинская И. В., Кашенцева М. М., Ионанидзе Т. Б., Ванько Л. В., Сухих Г. Т. Спектр антифосфолипидных антител у женщин с при-

## REFERENCES

1. Goncharova A. A., Kravchenko E. N. K voprosu o prichinakh privychnoi poteri beremennosti // Sovremennye napravleniia razvitiia regionalnogo zdravookhraneniia : Proceedings of the Research-to-Practice Conference devoted to the 95th Anniversary of Omsk Regional Clinical Hospital. Omsk, 2015. P. 439–441. (In Russian).
2. Sidelnikova V. M., Sukhikh G. T. Nevynashivanie beremennosti : guidelines for practicing physicians. Moscow : MIA, 2010. 534 p. (In Russian).
3. Amrieva D. Kh., Olmesova A. R., Sklyarova S. A., Petrov Yu. A. Antiphospholipid Syndrome as a Cause of Miscarriage // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2019. No. 8. P. 100–103. (In Russian).
4. Belyaeva M. A., Bobrov S. A., Lapin S. V. Clinical and Immunological Interactions in the Recurrent Miscarriage and Their Correction Methods // Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. 2015. Vol. 3, No. 7. P. 118–123. (In Russian).
5. Sadekova O. N., Nikitina L. A., Demidova E. M. Gestatsionnye oslozhneniia kak rezultat narusheniia protsessov implantatsii // Russian Journal of Human Reproduction. 2011. No. 5. P. 17–24. (In Russian).
6. Shlyakhtenko T. N., Alyabyeva E. A., Arzhanova O. N., Selkov S. A., Pluzhnikova T. A., Chepanov S. V. Antiphospholipid Syndrome in Miscarriage // Journal of Obstetrics and Woman's Diseases. 2015. No. 5. P. 69–76. (In Russian).
7. Makarenko E. V. Antiphospholipid Syndrome // Health and Ecology Issues. 2017. No. 4 (54). P. 4–11. (In Russian).
8. Arachchillage D. R. J., Laffan M. Pathogenesis and Management of Antiphospholipid Syndrome // Br J Haematol. 2017. Vol. 178, Is. 2. P. 181–195.
9. Negrin S., Pappalardo F., Murdaca G., Indiveri F., Puppo F. The Antiphospholipid Syndrome: From Pathophysiology to Treatment // Clin Exp Med. 2017. Vol. 17, Is. 3. P. 257–267.
10. Krivonos M. I., Zainulina M. S., Selkov S. A. Antiphospholipid Syndrome and Early Reproductive Failure // Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2016. No. 4. P. 114–122. (In Russian).
11. Korniyushina E. A., Chepanov S. V., Selkov S. A. et al. Prevention of Pregnancy Loss in Women with Circulation of Non-Conventional Antiphospholipid Autoantibodies // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2018. Vol. 67, No. 6. P. 24–30. (In Russian).
12. Goncharova A. A., Kravchenko E. N., Krivchik G. V., Votrina I. R., Chebakova V. Yu. Antiphospholipid Syndrome in Obstetric Practice // Mother and Baby in Kuzbass. 2018. Vol. 72, No. 1. P. 52–56. (In Russian).
13. Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M. A. Antiphospholipid Syndrome // Lancet. 2010. Vol. 376, Is. 9751. P. 1498–1509.
14. Tkachenko O. Yu., Lapin S. V., Shmonin A. A., Solovyeva L. N., Bondareva E. A., Selkov S. A., Chepanov S. V., Totolyan A. A., Roggenbuck D. Ranging of Antiphospholipid Antibodies in the



- вычным невынашиванием беременности и их диагностическое значение // Иммунология. 2016. Т. 37, № 1. С. 4–9.
16. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T. et al. International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome (APS) // J Thromb Haemost. 2006. Vol. 4, Is. 2. P. 295–306.
17. Куликова В. А., Недоступ А. В., Благова О. В. и др. Эффективность плазмафереза у пациентов с аритмиями и синдромом дилатационной кардиомиопатии иммуновоспалительного генеза // Consilium Medicum. 2018. № 20 (12). С. 39–46.
18. Безнощенко Г. Б., Гончарова А. А., Кравченко Е. Н. Антифосфолипидный синдром при беременности // Акушерский альманах. 2016. С. 33–53.
19. Тетруашвили Н. К. Привычный выкидыш // Акушерство и гинекология. 2017. Т. 18, № 4. С. 70–87.
- Patients with Thrombophilia and Recurrent Miscarriage // Medical Immunology (Russia). 2018. Vol. 20, No. 5. P. 753–762. (In Russian).
15. Menzhinskaya I. V., Kashentseva M. M., Ionanidze T. B., Vanko L. V., Sukhikh G. T. Range of Antiphospholipid Antibodies in Women with Recurrent Miscarriage and Their Diagnostic Value // Immunologiya. 2016. Vol. 37, No. 1. P. 4–9. (In Russian).
16. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T. et al. International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome (APS) // J Thromb Haemost. 2006. Vol. 4, Is. 2. P. 295–306.
17. Kulikova V. A., Nedostup A. V., Blagova O. V. et al. Plasmapheresis Effectiveness in Patients with Arrhythmias and Dilated Cardiomyopathy Syndrome of Immunoinflammatory Nature // Consilium Medicum. 2018. No. 20 (12). P. 39–46. (In Russian).
18. Beznoshchenko G. B., Goncharova A. A., Kravchenko E. N. Antifosfolipidnyi sindrom pri beremennosti // Akusherskii almanakh. 2016. P. 33–53. (In Russian).
19. Tetruashvili N. K. Privychnyi vykidysh // Akusherstvo i ginekologiya. 2017. Vol. 18, No. 4. P. 70–87. (In Russian).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Н. Ф. Кунешко** – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, перинатолог, эксперт ультразвуковой диагностики.

**В. Т. Долгих** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории, ученый секретарь.

**А. В. Ершов** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

**С. А. Карпицкая** – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**N. F. Kuneshko** – Candidate of Sciences (Medicine), Obstetrician-Gynecologist, Perinatologist, Ultrasound Diagnosis Expert.

**V. T. Dolgikh** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Science Worker of the Russian Federation, Chief Researcher, Scientific Secretary.

**A. V. Ershov** – Doctor of Sciences (Medicine), Leading Researcher.

**S. A. Karpitskaya** – Candidate of Sciences (Medicine), Anaesthesiologist-Reanimatologist.

# ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА СТРАТЕГИЮ АДАПТАЦИИ КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ УШИБА СЕРДЦА

Антон Борисович Приймак<sup>1✉</sup>, Ольга Валентиновна Корпачева<sup>2</sup>,  
Александр Николаевич Золотов<sup>3</sup>, Евгения Игоревна Ключникова<sup>4</sup>

<sup>1, 2, 3, 4</sup>Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

<sup>1</sup>prima-macter@yandex.ru<sup>✉</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0063-3433>

<sup>2</sup>olgakor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6110-3933>

<sup>3</sup>azolotov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

<sup>4</sup>jeteremisa\_04@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4606-3173>

**Аннотация. Цель** – оценить влияние блокады минералокортикоидных рецепторов на стратегию адаптации крыс с различной исходной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца. **Материалы и методы.** При помощи тестов принудительного плавания Порсолта и «Открытое поле» оценивали исходную стрессоустойчивость животных. В каждой категории крыс (низко-, средне- и высокоустойчивые) формировали по 3 группы: контрольную, ушиб сердца, ушиб сердца + эплеренон. Ушиб сердца моделировали с помощью оригинального устройства. Эплеренон вводили в течение 10 дней до моделирования травмы в дозе 100 мг/кг/сут внутрь. Через 24 часа после моделирования ушиба сердца и в контроле измеряли ректальную температуру, в крови определяли уровни кортикостерона, общего белка, альбуминов, триглицеридов, глюкозы, молочной кислоты, подсчитывали общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, рассчитывали лейкоцитарные индексы. В ткани миокарда определяли общую антиоксидантную способность и содержание восстановленного глутатиона. 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.** В посттравматическом периоде ушиба сердца у низко- и среднеустойчивых крыс, получавших эплеренон, регистрировались достоверно более низкие уровни кортикостерона, триглицеридов, глюкозы, молочной кислоты в плазме крови, а также более высокие значения показателей общей антиоксидантной способности и содержания восстановленного глутатиона в миокарде по сравнению с группой без фармакологической коррекции. Общее количество лейкоцитов, процентное содержание сегментоядерных, палочкоядерных нейтрофилов и значения индекса ядерного сдвига у животных, получавших эплеренон, были статистически значимо ниже по сравнению с группой без применения препарата. Описанные эффекты эплеренона, вероятно, реализуются за счет прямого кардиопротекторного эффекта, связанного с уменьшением продукции свободных радикалов, а также опосредуются снижением пред- и постнагрузки на сердце.

**Ключевые слова:** экспериментальный ушиб сердца, стрессоустойчивость, стратегии адаптации, эплеренон  
**Шифр специальности:** 3.3.3. Патологическая физиология.

**Для цитирования:** Приймак А. Б., Корпачева О. В., Золотов А. Н., Ключникова Е. И. Влияние блокады минералокортикоидных рецепторов на стратегию адаптации крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 74–82. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-74-82.

## ВВЕДЕНИЕ

Выполненные ранее исследования показали, что в посттравматическом периоде экспериментально-го ушиба сердца развивается резистентная стратегия адаптации вне зависимости от исходной стрессоустойчивости крыс [1]. В рамках этой стратегии в поврежденном миокарде развиваются оксидативный стресс, снижение мощности систем антиоксидантной защиты, истощаются запасы восстановленного

глутатиона в кардиомиоцитах. При этом у животных с низкой устойчивостью к стрессу наблюдается максимальная выраженность метаболических нарушений, что может быть одним из факторов неблагоприятного течения и исхода тупой травмы сердца.

По данным литературы, повышенный уровень альдостерона коррелирует с ухудшением сердечной функции и неблагоприятными клиническими исходами [2],

способствуя развитию и прогрессированию ремоделирования желудочков [3]. При этом средства, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе блокаторы минералокортикоидных рецепторов (МР) широко применяются в терапии болезней сердечно-сосудистой системы.

Использование блокаторов МР может минимизировать негативное действие избытка альдостерона на функционирование сердечно-сосудистой системы. Влияние блокаторов МР на процессы восстановления и защиты миокарда активно исследуется при ишемических (инфаркт миокарда) и реперфузионных повреждениях миокарда, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Доказана способность блокаторов МР снижать преднагрузку на сердце, оказывать кардиопротективный и антиарит-

мический эффекты [4, 5]. Однако влияние блокады МР на течение посттравматического периода экспериментального ушиба сердца не изучалось.

**Цель** – оценить влияние селективного блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона на стратегию адаптации крыс с различной исходной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 216 нелинейных крысах массой 250–300 г. Эксперимент одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России и проведен с учётом требований нормативных документов (приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной

Original article

## MINERALOCORTICOID RECEPTOR BLOCKADE AFFECTING THE ADAPTATION STRATEGY OF RATS WITH DIFFERENT STRESS RESISTANCE IN THE POST-TRAUMATIC PERIOD AFTER MYOCARDIAL CONTUSION

Anton B. Priymak<sup>1✉</sup>, Olga V. Korpacheva<sup>2</sup>, Aleksandr N. Zolotov<sup>3</sup>, Evgeniya I. Klyuchnikova<sup>4</sup>

<sup>1, 2, 3, 4</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia

<sup>1</sup>prima-macter@yandex.ru<sup>✉</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0063-3433>

<sup>2</sup>olgakor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6110-3933>

<sup>3</sup>azolotov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

<sup>4</sup>jeteremisa\_04@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4606-3173>

**Abstract. The study aims** to evaluate the effect of mineralocorticoid receptor blockade on the adaptation strategy of rats with different stress resistance in the post-traumatic period after myocardial contusion. **Materials and methods.** The stress resistance of rats was evaluated with the Porsolt forced swimming test and open field test. Each category of rats (low-, medium- and high-resistant) was divided into three groups: control, myocardial contusion, heart contusion + eplerenone. The myocardial contusion was simulated using the original device. Prior to injury simulation, rodents received eplerenone injection for 10 days at a dose of 100 mg/kg/day. 24 hours after simulating myocardial contusion and in the control testing, rectal temperature was measured, levels of corticosterone, total protein, albumins, triglycerides, glucose, lactic acid were determined in the blood, the total number of leukocytes, white blood cell count and leukocyte indices were calculated. The total antioxidant capacity and the level of reduced glutathione were determined in the myocardial tissue. Statistical data processing was carried out using methods of descriptive statistics and sample comparison (Mann–Whitney U test). The level of statistical significance is assumed to be 0.05. Data processing was carried out with IBM SPSS Statistics 23. **Results.** In comparison with the group without pharmacological treatment, low- and medium-resistant rats treated with eplerenone were recorded with significantly lower level of corticosterone, triglycerides, glucose, and lactic acid in blood plasma, as well as higher values of the total antioxidant capacity and the level of reduced glutathione in the myocardium in the post-traumatic period after myocardial contusion. The total number of leukocytes, the percentage of segmented, band neutrophils and the nuclear shift index in rodents treated with eplerenone were statistically significantly lower compared with the other group. The described effects of eplerenone are most likely implemented via the direct cardioprotective effect related to a decrease in the production of free radicals, and mediated by a decrease in heart pre- and afterload.

**Keywords:** experimental myocardial contusion, stress resistance, adaptation strategies, eplerenone

**Code:** 3.3.3. Pathophysiology.

**For citation:** Priymak A. B., Korpacheva O. V., Zolotov A. N., Klyuchnikova E. I. Mineralocorticoid Receptor Blockade Affecting the Adaptation Strategy of Rats with Different Stress Resistance in the Post-Traumatic Period after Myocardial Contusion // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 74–82. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-74-82.

практики»). В качестве анестетика применялся ветеринарный препарат Золетил (tiletamine/zolazepam) 100 в дозе 30 мг/кг внутривенно [6].

Для отбора животных с различной стрессоустойчивостью проведены 2 поведенческих теста: принудительное плавание с грузом Порсолта (ПП) и «Открытое поле» (ОП).

Тест ПП с грузом 10 % от массы тела крысы проводился в прозрачном сосуде высотой 80 см при температуре воды  $30 \pm 1$  °C. Животные были распределены по времени плавания путем разбора выборки по квартилям [7] на три группы: высокоустойчивые (ВУ), среднеустойчивые (СУ) и низкоустойчивые (НУ). Через 72 часа после теста принудительного плавания Порсолта у тех же животных проводили тест ОП. Фиксировали поведенческие реакции: горизонтальная двигательная активность (ГДА), вертикальная двигательная активность (ВДА), латентный период выхода из центра арены (ЛПЦ), время замираний по ходу движения. С учетом этих показателей при помощи иерархического кластерного анализа методом внутригрупповой связи животные были разделены на 3 группы по стрессоустойчивости [8]. Окончательные группы формировались из животных, показавших идентичную оценку по результатам двух тестов.

Из числа НУ, СУ и ВУ крыс по показателям двух поведенческих тестов [9] выбрали по 8 животных в контрольную (К) и две опытные группы. В одной из них моделировали ушиб сердца (группа УС) без фармакологической коррекции, в другой в течение 10 дней перед моделированием ушиба сердца животные получали эплеренон (Э) в дозе 100 мг/кг/сут per os (группа УС + Э). Ушиб сердца в опытных группах моделировали при помощи оригинального устройства [10]. Животные из контрольной группы и группы УС получали эквивалентное количество питьевой воды.

Животных выводили из эксперимента через 24 часа после ушиба сердца, предварительно измерив ректальную температуру. Осуществляли забор образцов крови и ткани миокарда для биохимических исследований. Гематологическое исследование с определением общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов и средних клеток проводили на анализаторе Mindray BC-3000Plus. Для расчета лейкоцитарных индексов и уточнения содержания отдельных видов гранулоцитов в мазках крови (окраска по Романовскому – Гимзе) подсчитывали лейкоцитарную формулу. Были использованы следующие индексы: индекс сдвига лейкоцитов крови по И. И. Яблчанскому (эозинофилы + базофилы + нейтрофилы)/(моноциты + лимфоциты); индекс напряженности адаптации по Л. Х. Гаркави (лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы); индекс ядерного сдвига (молодые формы нейтрофилов/сегментоядерные нейтрофилы) [11]. Концентрацию кортикостерона в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ELISA Kit Cloud-Clone Corp. (Китай). В плазме крови определяли содержание общего белка, альбуминов, триглицеридов (ТГ), глюкозы, молочной кислоты при помощи тест-систем компании «Ольвекс» (Россия). Ткань миокарда гомогенизировали при +4 °C и центрифугировали на рефрижераторной центрифуге MPW260R при относительном ускорении 12 000g для определения концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и 10 000g – для общей антиоксидантной способности (TAS).

Статистический анализ данных осуществлялся 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 И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех животных опытных групп вне зависимости от исходного уровня стрессоустойчивости и фармакологического вмешательства к концу первых суток посттравматического периода формировалась резистентная стратегия адаптации. Об этом свидетельствовало статистически значимое повышение содержания кортикостерона, глюкозы, ТГ в группах УС и УС + Э по сравнению с контрольной группой (рис. 1). В этой же исследовательской точке в рассматриваемых группах независимо от исходной стрессоустойчивости в гомогенатах миокарда регистрировалось статистически значимое снижение (в сравнении с контролем) содержания восстановленного глутатиона и общей антиоксидантной активности (рис. 2). При этом в группе УС у животных с низкой стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде отмечалось максимальное снижение показателей антиоксидантной защиты в миокарде, которое можно расценить как признак преобладания активности стресс-реализующих систем над лимитирующими. Высокоустойчивые к стрессу животные в группе УС через 24 часа после травмы продемонстрировали меньшую степень снижения TAS и нарушения системы GSH по сравнению с контрольными группами. Эти данные, с одной стороны, убедительно демонстрируют различия в динамике резистентной стратегии адаптации в зависимости от исходной стрессоустойчивости крыс, а с другой – подтверждают эффективность сочетанного применения тестов ПП и ОП для формирования групп животных по признаку исходной стрессоустойчивости.

Применение блокатора МР эплеренона было нацелено на снижение эффектов альдостерона, уровень которого при ушибе сердца повышается вследствие активации РААС и может оказывать неблагоприятное влияние на поврежденный миокард – усиливать сосудистую проницаемость, апоптоз и некроз кардиомиоцитов, способствовать развитию фиброза и гипертрофии миокарда [12]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что профилактическое применение эплеренона существенно влияет на изучаемые показатели.

Выявлено статистически значимое увеличение GSH в гомогенатах миокарда крыс, получавших эплеренон в группах СУ и ВУ по сравнению с группой животных, у которых моделирование ушиба сердца проводилось без фармакологической поддержки. При этом статистически значимое повышение TAS у животных группы УС + Э наблюдалось в группах СУ и ВУ по сравнению с группой УС (рис. 2)

Таким образом, блокада МР улучшает антиоксидантный статус поврежденного миокарда и уменьшает степень оксидативного стресса, обеспечивая кардиопротективный эффект, но при этом принципиально не изменяет характер адаптивной стратегии в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца.

В литературе нет данных о влиянии блокаторов МР (спиринолактона, эплеренона) на оксидативный

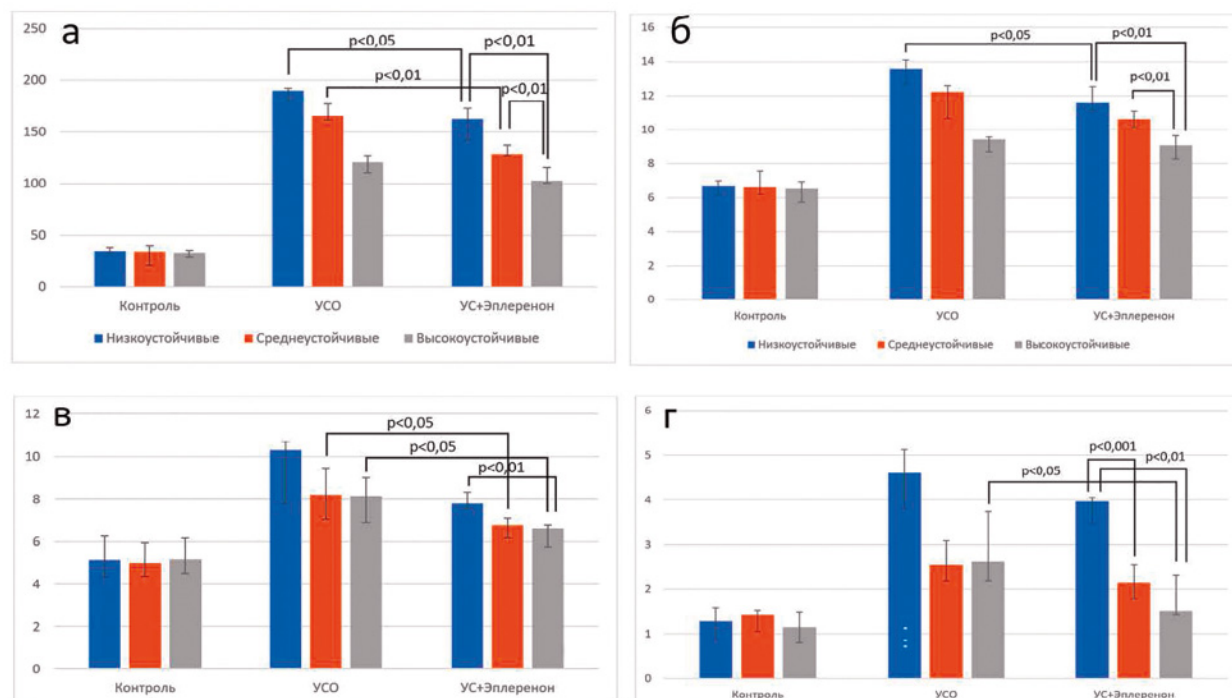


Рис. 1. Биохимические показатели крови крыс с низкой, средней и высокой устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца: а – кортикостерон (нг/мл); б – глюкоза (ммоль/л); в – молочная кислота (ммоль/л); г – триглицериды (ммоль/л)

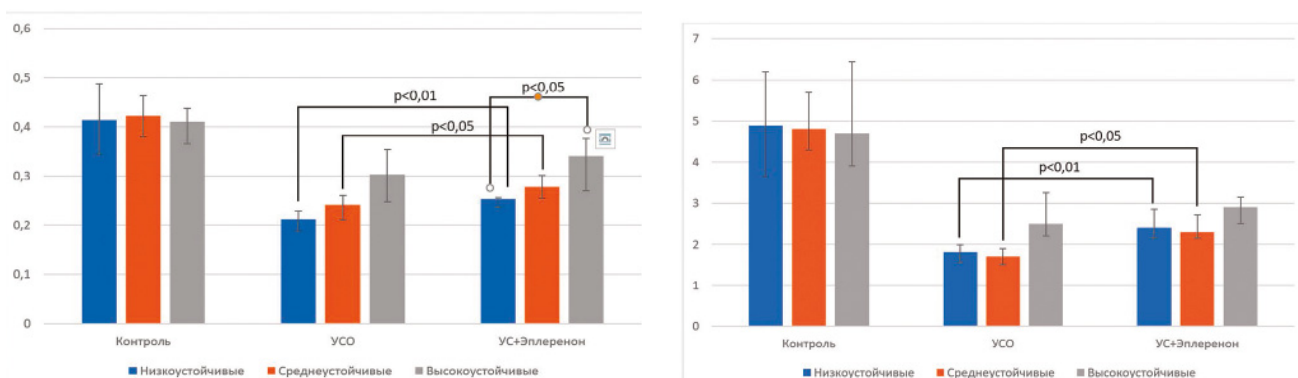


Рис. 2. Показатели антиоксидантной системы миокарда крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца: а – общая антиоксидантная способность (ммоль/мг); б – восстановленный глутатион (мкг/мл)

стресс в поврежденном миокарде в посттравматическом периоде ушиба сердца, но механизмы действия эплеренона по поддержанию антиоксидантного статуса кардиомиоцитов изучались на модели ишемии-реперфузии [4]. Данные нашего исследования согласуются с литературными источниками – эплеренон уменьшает свободнорадикальное повреждение миокарда. Предполагаемые механизмы действия эплеренона, обеспечивающие кардиопротективный эффект, представлены на рис. 3.

Важную роль в защите клеток от последствий повреждения свободными радикалами играет сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K/Akt). Он отвечает за рост, пролиферацию клеток, может уменьшать апоптоз в поврежденном миокарде, а эплеренон, по данным некоторых исследователей, может модулировать PI3K/Akt [1]. Эплеренон индуцирует PI3K

и киназу Akt, ингибирует экспрессию гликогенсинтазной киназы-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), снижает активность гена BAX и активность апоптоза [13].

Кардиопротективный эффект блокаторов МР может реализоваться и через центральные МР, регулирующих работу симпатoadреналовой системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, следовательно, участвующих в развитии стрессовой реакции. Имеются клинические данные о том, что прием спиронолактона влияет на уровень глюкокортикоидов [14], и экспериментальные данные о том, что эплеренон при введении в желудочки мозга снижает активность симпатoadреналовой системы и минимизирует ее влияние на сердце [15], что во многом зависит от времени суток, пола, выраженности стресса. Однако в целом центральные эффекты блокаторов МР в настоящее время изучены недостаточно.

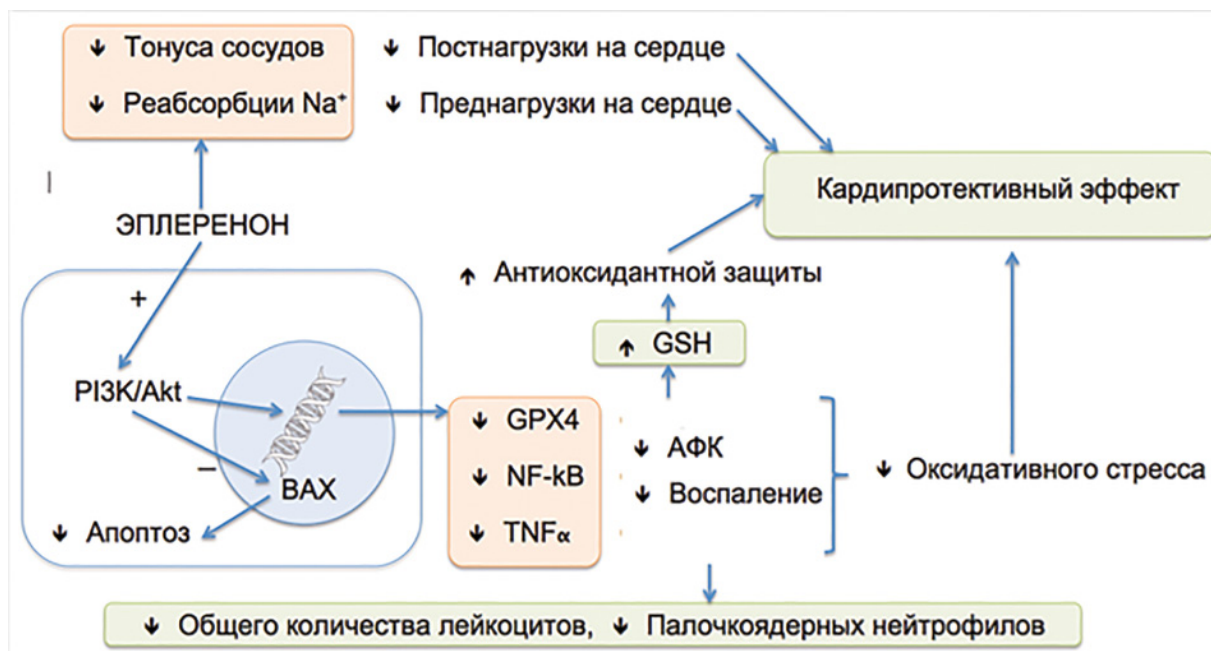


Рис. 3. Механизмы действия эплеренона, обеспечивающие кардипротективный эффект

Кардипротективный эффект эплеренона может быть обусловлен его способностью влиять на гемодинамику. Активация МР на гладких миоцитах сосудов повышает артериальное давление, а в почечных канальцах усиливает реабсорбцию натрия [16], что может привести к увеличению пред- и постнагрузки на поврежденный миокард, усилению циркуляторной гипоксии в условиях тупой травмы сердца. Эплеренон, уменьшая активацию МР, снижает нагрузку на компрометированное сердце и улучшает гемодинамику в посттравматическом периоде. Выраженность гипоксии в эксперименте оценивали по содержанию молочной кислоты в плазме крови. Получены статистически значимые различия в содержании лактата в плазме крови в группах СУ и ВУ, получавших эплеренон, по сравнению с группами УС (рис. 1). Это можно объяснить уменьшением вазоконстрикции и нагрузки на сердце, а значит, улучшением гемодинамики в целом в условиях профилактического применения эплеренона у травмированных животных.

Полученные нами результаты показали, что у животных в группе УС + Э через 24 часа после травмы содержание кортикостерона статистически значимо снижалось по отношению к животным, не получавшим препарат перед ушибом сердца, в группах с низкой ( $p < 0,05$ ) и средней ( $p < 0,01$ ) устойчивостью к стрессу (рис. 1). Эплеренон мог обеспечить более низкий уровень в крови этого гормона стресса опосредованно за счет прекодиционирующего и кардипротективного эффектов. По данным литературных источников, блокаторы МР обеспечивают эффект прекодиционирования через активацию сигнального пути, включающего протеинкиназу С, внеклеточный аденозин, аденозиновые рецепторы, PI3K/Akt и ERK1/2. В конечном итоге активация киназ Akt и ERK1/2 обеспечивает транскрипцию генов, отвечающих за процессы подвижности, выживания и пролиферации клеток [17]. В результате кардипротекции улучшается гемодинамика и, как следствие, снижается активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Более выраженный кардипротективный эффект эплеренона у животных с низкой и средней стрессоустойчивостью может объясняться исходной разницей в балансе между стресс-реализующей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, с одной стороны, и стресс-лимитирующими опиатной и серотонинергической системами – с другой. В то же время, МР не абсолютно селективны в отношении альдостерона, они также могут связываться с кортикостероном. Степень сродства зависит от наличия 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (11βHSD2), которая превращает кортикостерон в неактивный метаболит 11-дезоксикортикостерон [5]. Следовательно, МР может быть заблокирован не только для альдостерона, но и для кортикостерона, что отчасти минимизирует повреждающее действие кортикостерона на миокард [18].

О снижении напряженности резистентной стратегии адаптации в группе низкоустойчивых животных в условиях применения эплеренона свидетельствовало статистически значимое ( $p < 0,01$ ) уменьшение ректальной температуры (рис. 4) в посттравматическом периоде в этой группе животных в сравнении с группой без фармакологической коррекции.

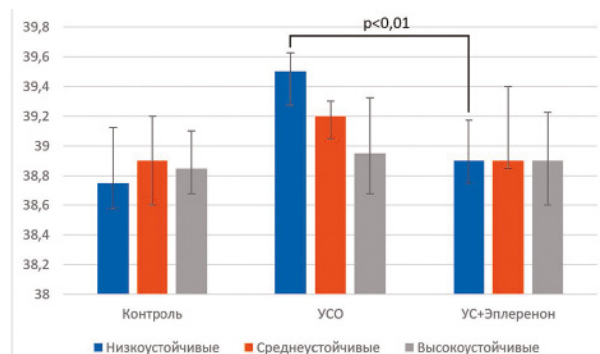


Рис. 4. Температура тела крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца (°C)



Важным компонентом посттравматического повреждения тканей при УС является воспаление. Инфильтрация ткани миокарда лейкоцитами может усиливать свободнорадикальное повреждение. Мы оценивали выраженность общих признаков воспаления по содержанию различных фракций лейкоцитов периферической крови. Общей закономерностью для животных с различной стрессоустойчивостью стало повышение содержания общего количества лейкоцитов, нейтрофилов и их молодых форм в посттравматическом периоде ушиба сердца.

Через 24 часа после ушиба сердца выявлено достоверное снижение численности лейкоцитов в крови в группе УС + Э независимо от уровня исходной стрессоустойчивости по отношению к группе УС (рис. 5). Содержание сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов у животных в группе УС + Э было статистически значимо, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), но ниже, чем в группе УС (рис. 6). У высокоустойчивых к стрессу животных группы УС + Э показатели лейкоцитарной формулы были близки к контрольным значениям.

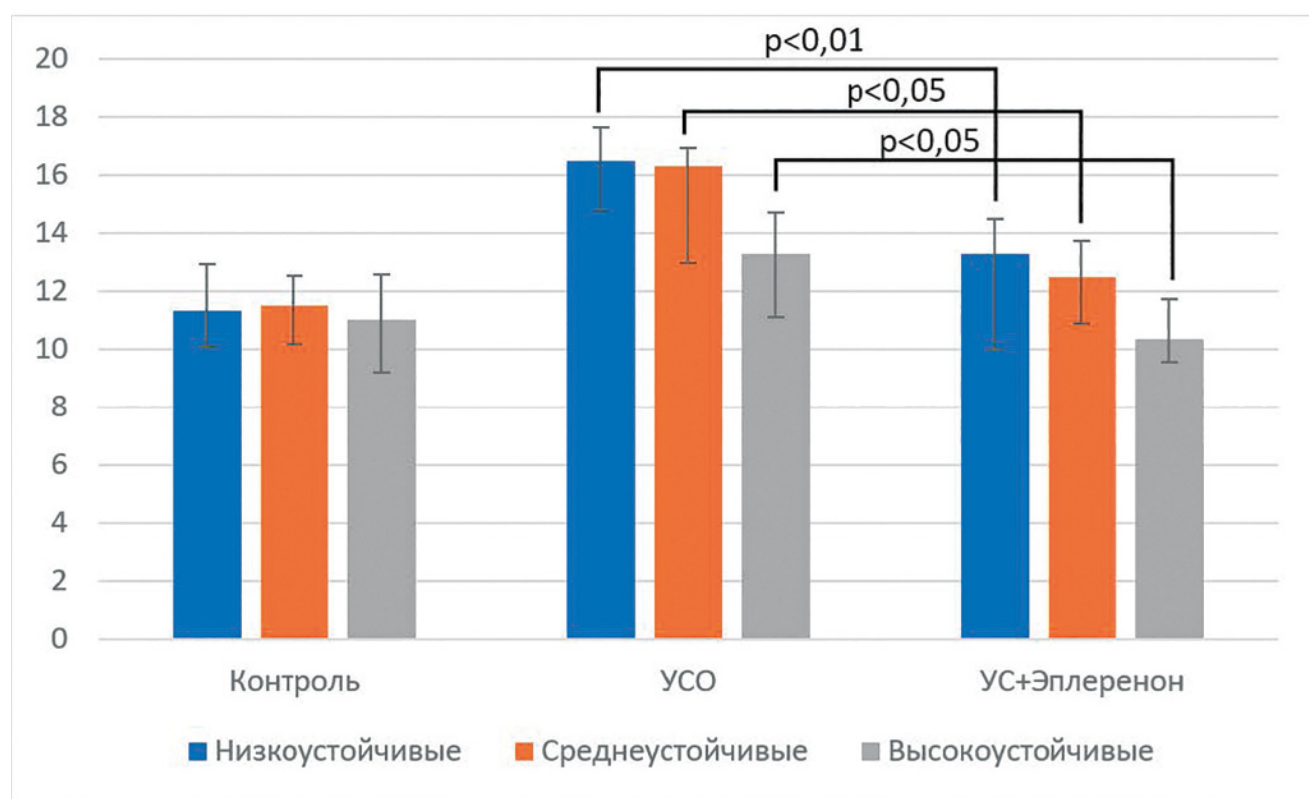


Рис. 5. Содержание лейкоцитов в крови крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца ( $10^9$  л $^{-1}$ )

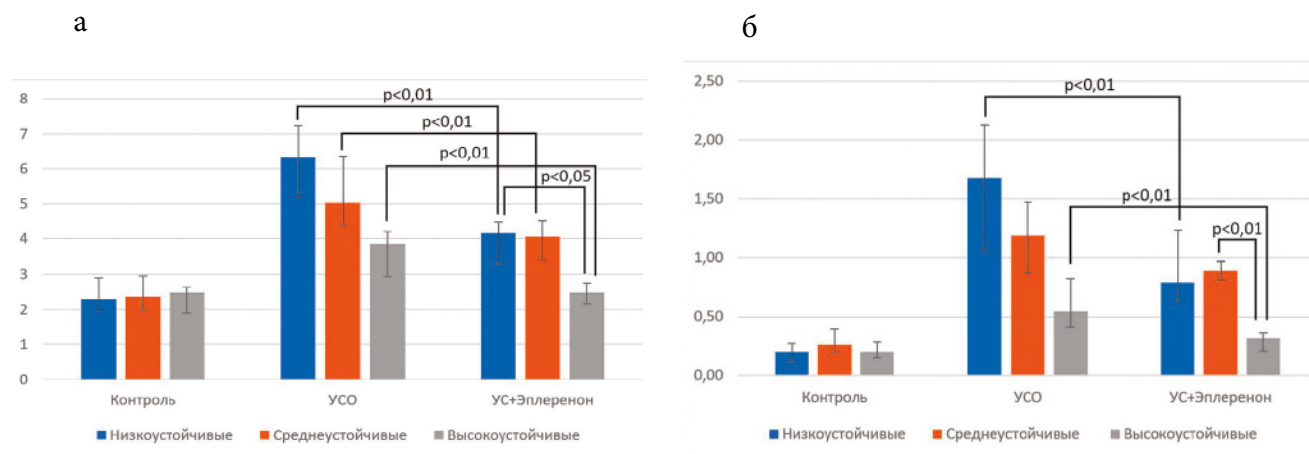


Рис. 6. Содержание сегментоядерных (а) и палочкоядерных (б) нейтрофилов в крови крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца ( $10^9$  л $^{-1}$ )



Полученные результаты можно объяснить с позиций провоспалительных эффектов альдостерона, который усиливает сосудистую проницаемость и выраженность клеточной воспалительной инфильтрации поврежденного миокарда. Использование антагониста МР способствует изменению функциональной активности моноцитов и макрофагов, что опосредуется через МР этой локализации. В экспериментальном исследовании на мышах было показано, что даже однократное введение эплеренон-содержащих липосом в макрофаги улучшает реакцию заживления миокарда и защищает сердце от ремоделирования после экспериментального инфаркта миокарда [19].

Таким образом, исходная стрессоустойчивость влияет на степень активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси через 24 часа после моделирования ушиба сердца и определяет степень проявления местных и общих признаков воспаления. Блокада МР снижает активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца и максимально

проявляется у высокоустойчивых к стрессу животных.

На основании данных лейкоцитарной формулы были рассчитаны лейкоцитарные индексы (табл.). Индекс напряженности адаптации был самым низким в группах УС у низкоустойчивых крыс. Это подтверждает развитие у НУ животных выраженной стрессовой реакции. У высокоустойчивых к стрессу животных в группе УС + Э индекс напряженности адаптации был статистически значимо выше по отношению к НУ и СУ животным.

Индекс ядерного сдвига статистически значимо возрастал в группах УС и УС + Э по отношению к контрольной группе. Однако статистически значимых различий в значениях указанного индекса между группами УС и УС + Э не установлено. Индекс сдвига лейкоцитов по И. И. Яблучанскому в группах УС + Э у НУ и ВУ животных был статистически значимо ниже по сравнению с НУ и ВУ животными в группе УС без эплеренона, однако значений, близких к контрольным, индекс достигал только в группе ВУ.

Таблица

**Значения лейкоцитарных индексов у крыс с различной устойчивостью к стрессу через 24 часа после моделирования ушиба сердца [Me (LQ; HQ)]**

Группы	Показатели индекса		
	напряженности адаптации	ядерного сдвига	сдвига лейкоцитов крови
К; НУ	3,33 (2,68; 4,18)	0,07 (0,06; 0,10)	0,34 (0,29; 0,45)
К; СУ	3,05 (2,56; 3,97)	0,13 (0,06; 0,16)	0,36 (0,33; 0,48)
К; ВУ	3,14 (2,77; 3,66)	0,08 (0,07; 0,11)	0,36 (0,33; 0,40)
УС; НУ	1,27 (0,94; 1,92) <sup>к***</sup>	0,27 (0,18; 0,37) <sup>к**</sup>	0,92 (0,67; 1,43) <sup>к**</sup>
УС; СУ	1,41 (1,22; 1,99) <sup>к***</sup>	0,21 (0,18; 0,26) <sup>к*</sup>	0,89 (0,63; 1,00) <sup>к**</sup>
УС; ВУ	2,55 (1,83; 2,61) <sup>к***н**с*</sup>	0,18 (0,12; 0,20) <sup>к*н*</sup>	0,47 (0,42; 0,65) <sup>к***н**с*</sup>
УС + Э; НУ	1,93 (1,7; 2,04) <sup>к**у*</sup>	0,24 (0,18; 0,29) <sup>к***</sup>	0,65 (0,61; 0,67) <sup>к***у*</sup>
УС + Э; СУ	1,97 (1,55; 2,05) <sup>к**</sup>	0,23 (0,18; 0,28) <sup>к*</sup>	0,64 (0,59; 0,76) <sup>к**</sup>
УС + Э; ВУ	2,70 (2,38; 3,29) <sup>у*н**с**</sup>	0,11 (0,08; 0,13) <sup>н**с**</sup>	0,43 (0,34; 0,48) <sup>у*н**с**</sup>

Примечание: К – контрольная; ВУ – высокоустойчивые; СУ – среднеустойчивые; НУ – низкоустойчивые; УС – ушиб сердца; Э – эплеренон; <sup>к\*</sup>; <sup>к\*\*</sup>; <sup>к\*\*\*</sup> – достоверность различий по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ;  $0,01$  и  $0,001$  соответственно); <sup>у\*</sup>; <sup>у\*\*</sup> – достоверность различий по отношению к группе 1 сут после ушиба ( $p < 0,05$  и  $0,01$  соответственно); <sup>н\*</sup>; <sup>н\*\*</sup> – достоверность различий по отношению к группе с низким уровнем устойчивости к стрессу ( $p < 0,05$ ;  $0,01$  соответственно); <sup>с\*</sup>; <sup>с\*\*</sup> – достоверность различий по отношению к группе со средним уровнем устойчивости к стрессу ( $p < 0,05$  и  $0,01$  соответственно).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о формировании стресс-реакции и резистентной стратегии адаптации у всех травмированных животных вне зависимости от исходной стрессоустойчивости в посттравматическом периоде ушиба сердца, что сопровождается гиперкатаболизмом, оксидативным стрессом кардиомиоцитов и снижением анти-

оксидантного потенциала миокарда. Максимальные метаболические сдвиги наблюдаются у низкоустойчивых к стрессу животных.

Селективная блокада минералокортикоидных рецепторов принципиально не изменяет характер стратегии адаптации в посттравматическом периоде ушиба сердца, однако уменьшает выраженность

оксидативного стресса и воспаления в поврежденном миокарде, улучшает его антиоксидантный статус, что, вероятно, обеспечивает кардиопротективный эффект.

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Приймак А. Б., Корпачева О. В., Золотов А. Н., Новиков Д. Г. Стратегии адаптации при ушибе сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. № 4. С. 110–116.
2. Yuyun M. F., Jutla S. K., Quinn P. A., Ng L. L. Aldosterone Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Acute Myocardial Infarction // Heart Asia. 2012. Vol. 4, Is. 1. P. 102–107.
3. Sztachman D., Czarzasta K., Cudnoch-Jedrzejewska A., Szczepanska-Sadowska E., Zera T. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors in Regulation of the Cardiovascular System and Pathological Remodelling of the Heart and Arteries // J Physiol Pharmacol. 2018. Vol. 69, Is. 6. P. 829–845.
4. Dragasevic N., Jakovljevic V., Zivkovic V. et al. The Role of Aldosterone Inhibitors in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury // Can J Physiol Pharmacol. 2021. Vol. 99, No. 1. P. 18–29. DOI 10.1139/cjpp-2020-0276.
5. Van den Berg T. N. A., Rongen G. A., Fröhlich G. M. et al. The Cardioprotective Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists // Pharmacol Ther. 2014. Vol. 142, Is. 1. P. 72–87. DOI 10.1016/j.pharmthera.2013.11.006.
6. Савенко И. А., Усманский Ю. В., Ивашев М. Н., Сергиенко А. В., Лысенко Т. А., Куянцева А. М., Арлыт 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. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29949> (дата обращения: 23.06.2022).
7. Липатова А. С., Поляков П. П., Каде А. Х., Трофименко А. И., Кравченко С. В. Влияние транскраниальной электростимуляции на выносливость крыс с разной устойчивостью к стрессу // Биомедицина. 2018. № 1. С. 84–91.
8. Гостюхина А. А., Замощина Т. А., Прокопова А. В., Зайцев К. В. Индивидуально-типологические особенности реагирования лабораторных крыс на многокомпонентный стресс // Современные вопросы биомедицины. 2022. Т. 6, № 2 (19). URL: [https://doi.org/10.51871/2588-0500\\_2022\\_06\\_02\\_5](https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_02_5) (дата обращения: 23.06.2022).
9. Приймак А. Б. Сочетанное применение поведенческих тестов при оценке стрессоустойчивости лабораторных животных // Молодежь. Наука. Творчество : материалы XIX Всероссийской науч.-практич. конф. (Омск, 09–11 ноября 2021 г.). Омск : Омск. гос. технич. ун-т, 2021. С. 60–64.
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. Пахрова О. А., Криштоп В. В., Курчанинова М. Г., Румянцев Т. А. Лейкоцитарные показатели крови при адаптации к острой экспериментальной гипоксии головного мозга в зависимости от уровня стрессоустойчивости // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. С. 231.
12. Reddy N. M., Mahajan U. B., Patil C. R. et al. Eplerenone Attenuates Cardiac Dysfunction and Oxidative Stress in  $\beta$ -Receptor Stimulated Myocardial Infarcted Rats // Am J Transl Res. 2015. Vol. 7 (9). P. 1602–1611.
13. Mahajan U. B., Patil P. D., Chandrayan G. et al. Eplerenone Pretreatment Protects the Myocardium against Ischaemia/Reperfusion Injury Through the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-Dependent Pathway in Diabetic Rats // Mol Cell Biochem. 2018. Vol. 446. P. 91–103. DOI 10.1007/s11010-018-3276-1.

## REFERENCES

1. Priymak A. B., Korpacheva O. V., Zolotov A. N., Novikov D. G. Strategies for Adaptation in Rats with Various Stress Resistance after Myocardial Contusion // Vestnik SurGU. Medicina. 2021. No. 4 (50). P. 110–116. (In Russian).
2. Yuyun M. F., Jutla S. K., Quinn P. A., Ng L. L. Aldosterone Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Acute Myocardial Infarction // Heart Asia. 2012. Vol. 4, Is. 1. P. 102–107.
3. Sztachman D., Czarzasta K., Cudnoch-Jedrzejewska A., Szczepanska-Sadowska E., Zera T. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors in Regulation of the Cardiovascular System and Pathological Remodelling of the Heart and Arteries // J Physiol Pharmacol. 2018. Vol. 69, Is. 6. P. 829–845.
4. Dragasevic N., Jakovljevic V., Zivkovic V. et al. The Role of Aldosterone Inhibitors in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury // Can J Physiol Pharmacol. 2021. Vol. 99, No. 1. P. 18–29. DOI 10.1139/cjpp-2020-0276.
5. Van den Berg T. N. A., Rongen G. A., Fröhlich G. M. et al. The Cardioprotective Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists // Pharmacol Ther. 2014. Vol. 142, Is. 1. P. 72–87. DOI 10.1016/j.pharmthera.2013.11.006.
6. Savenko I. A., Usmansky U. V., Ivashev M. N., Sergienko A. V., Lysenko T. A., Kuyantseva A. M., Arlt A. V., Zatschina E. E., Sarkisyan K. Kh., Efremova M. P., Shemonaeva M. V. Chance of Veterinary Medicine in Experimental Pharmacology // Fundamental Research. 2012. No. 5–2. P. 422–425. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29949> (accessed: 23.06.2022). (In Russian).
7. Lipatova A. S., Polyakov P. P., Kade A. Kh., Trofimenko A. I., Kravchenko S. V. The Influence of Transcranial Direct Current Stimulation on the Endurance of Rats with Different Stress Vulnerability // Biomeditsina. 2018. Vol. 1. P. 84–91. (In Russian).
8. Gostyukhina A. A., Zamoshchina T. A., Prokopova A. V., Zaitsev K. V. Individual and Typological Features of the Response of Laboratory Rats to Multi-Component Stress // Modern Issues of Biomedicine. 2022. Vol. 6, No. 2 (19). DOI 10.51871/2588-0500\_2022\_06\_02\_5 (accessed: 23.06.2022). (In Russian).
9. Priymak A. B. Sochetannoe primenenie povedencheskikh testov pri otsenke stressoustoichivosti laboratornykh zhivotnykh // Molodezh. Nauka. Tvorchestvo : Proceedings of the XIX All-Russian Research-to-Practice Conference (Omsk, November 09–11, 2021). Omsk : Omsk State Technical University, 2021. P. 60–64. (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. Pakhrova O. A., Krishtop V. V., Kurchaninova M. G., Rumyantseva T. A. Changes of Blood Leukocyte Indices under Acute Experimental Cerebral Hypoxia in Rats with Different Levels of Stress Resistance // Modern Problem of Science and Education. 2016. No. 6. P. 231. (In Russian).
12. Reddy N. M., Mahajan U. B., Patil C. R. et al. Eplerenone Attenuates Cardiac Dysfunction and Oxidative Stress in  $\beta$ -Receptor Stimulated Myocardial Infarcted Rats // Am J Transl Res. 2015. Vol. 7 (9). P. 1602–1611.
13. Mahajan U. B., Patil P. D., Chandrayan G. et al. Eplerenone Pretreatment Protects the Myocardium against Ischaemia/Reperfusion Injury Through the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-Dependent Pathway in Diabetic Rats // Mol Cell Biochem. 2018. Vol. 446. P. 91–103. DOI 10.1007/s11010-018-3276-1.

14. Зверев Я. Ф., Брюханов В. М. О функциональной роли центральных минералокортикоидных рецепторов и возможностях их фармакологической регуляции // Нефрология. 2006. № 10 (1). С. 14–24. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-funktsionalnoy-rol-i-tsentralnyh-mineralokortikoidnyh-retseptorov-i-vozmozhnostyah-ih-farmakologicheskoy-regulyatsii> (дата обращения: 13.05.2022).
15. Drobysheva A., Ahmad M., White R., Wang H.-W., Leenen F. H. H. Cardiac Sympathetic Innervation and PGP9.5 Expression by Cardiomyocytes after Myocardial Infarction: Effects of Central MR Blockade // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013. Vol. 305, Is. 12. P. H1817–H1829. DOI 10.1152/ajpheart.00445.2013.
16. DuPont J. J., Jaffe I. Z. 30 Years of Mineralocorticoid Receptor: The Role of the Mineralocorticoid Receptor in the Vasculature // *J Endocrinol*. 2017. Vol. 234, Is. 1. P. T67–T82. DOI 10.1530/JOE-17-0009.
17. Schmidt K., Tissier R., Ghaleh B. et al. Cardioprotective Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists at Reperfusion // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31, Is. 13. P. 1655–1662. DOI 10.1093/eurheartj/ehp555.
18. Zafir A., Banu N. Modulation of In Vivo Oxidative Status by Exogenous Corticosterone and Restraint Stress in Rats // *Stress*. 2009. Vol. 12, Is. 2. P. 167–177.
19. Fraccarollo D., Thomas S., Scholz C. J. et al. Macrophage Mineralocorticoid Receptor Is a Pleiotropic Modulator of Myocardial Infarct Healing // *Hypertension*. 2019. Vol. 73, Is. 1. P. 102–111. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12162.
14. Zverev Ya. F., Bryukhanov V. M. On the Functional Role of Central Mineralocorticoid Receptors and Possibilities of Their Pharmacological Regulation // *Nefrology (Saint-Petersburg)*. 2006. No. 10 (1). P. 14–24. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-funktsionalnoy-rol-i-tsentralnyh-mineralokortikoidnyh-retseptorov-i-vozmozhnostyah-ih-farmakologicheskoy-regulyatsii> (accessed: 13.05.2022). (In Russian).
15. Drobysheva A., Ahmad M., White R., Wang H.-W., Leenen F. H. H. Cardiac Sympathetic Innervation and PGP9.5 Expression by Cardiomyocytes after Myocardial Infarction: Effects of Central MR Blockade // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013. Vol. 305, Is. 12. P. H1817–H1829. DOI 10.1152/ajpheart.00445.2013.
16. DuPont J. J., Jaffe I. Z. 30 Years of Mineralocorticoid Receptor: The Role of the Mineralocorticoid Receptor in the Vasculature // *J Endocrinol*. 2017. Vol. 234, Is. 1. P. T67–T82. DOI 10.1530/JOE-17-0009.
17. Schmidt K., Tissier R., Ghaleh B. et al. Cardioprotective Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists at Reperfusion // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31, Is. 13. P. 1655–1662. DOI 10.1093/eurheartj/ehp555.
18. Zafir A., Banu N. Modulation of In Vivo Oxidative Status by Exogenous Corticosterone and Restraint Stress in Rats // *Stress*. 2009. Vol. 12, Is. 2. P. 167–177.
19. Fraccarollo D., Thomas S., Scholz C. J. et al. Macrophage Mineralocorticoid Receptor Is a Pleiotropic Modulator of Myocardial Infarct Healing // *Hypertension*. 2019. Vol. 73, Is. 1. P. 102–111. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12162.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****А. Б. Приймак** – аспирант.**О. В. Корпачева** – доктор медицинских наук, доцент.**А. Н. Золотов** – кандидат медицинских наук, доцент.**Е. И. Ключникова** – аспирант.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****A. B. Priymak** – Postgraduate.**O. V. Korpacheva** – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor.**A. N. Zolotov** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.**E. I. Klyuchnikova** – Postgraduate.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОТУЛИНОТЕРАПИИ ПОСТУРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Любовь Порфирьевна Смертина<sup>1✉</sup>, Алексей Александрович Кабанов<sup>2</sup>

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

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

<sup>1</sup>Smertina@yandex.ru ✉, <https://orcid.org/0000-0002-0318-3960>

<sup>2</sup>kaa.xray@gmail.com

**Аннотация.** Цель – представить анализ клинического случая двигательных нарушений у пациентки с болезнью Паркинсона и методы ее эффективного лечения с применением ботулотоксина. **Материалы и методы.** Представлен клинический случай болезни Паркинсона, проанализированы двигательные нарушения, описан протокол введения ботулотоксина в мышцы-мишени посредством компьютерно-томографической навигации, оценены результаты лечения. **Результаты.** Применение ботулинотерапии оказалось эффективным методом лечения постуральной аномалии в приведенном клиническом случае.

**Ключевые слова:** камптокормия, ботулинотерапия, компьютерная навигация, болезнь Паркинсона

**Шифр специальности:** 3.3.3 Патологическая физиология.

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия.

**Для цитирования:** Смертина Л. П., Кабанов А. А. Эффективность ботулинотерапии постуральных нарушений при болезни Паркинсона // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3 (53). С. 83–87. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-83-87.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее трудных проблем, с которой сталкивается врач-невролог при лечении пациентов с болезнью Паркинсона, является постуральные нарушения, иначе – нарушения позы. Среди них можно выделить такие проявления, как антероколлиз (синдром «свисающей головы»), наклон туловища в сторону (синдром «пизанской башни») и камптокормия (синдром «согнутой спины»). Термин «камптокормия» впервые ввел в медицинскую литературу В. Brodie в 1837 г. Это название произошло от греческих слов «согнуть» и «ствол» [1]. Наклон может возникать в поясничном и/или грудном отделе позвоночника. Распространенность постуральных аномалий увеличивается по мере прогрессирования болезни Паркинсона. Камптокормия и синдром «пизанской башни» являются наиболее частыми причинами значительной постуральной нестабильности и повышают риск падений, длительной прикованности к постели и смерти [1, 2].

Распространенность постуральных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона варьирует от 1,9 до 12,2 %, частота камптокормии – от 4,1 до 17,7 % [3, 4]. Эффективность современных методов лечения постуральных нарушений при болезни Паркинсона ограничена, поскольку их патогенетический механизм остается неясным, и в него вовлечены как центральные, так и периферические факторы. Основные центральные гипотезы включают дисбаланс связанных нейротрансмиттеров и повреждение базальных ганглиев, проприоцептивную и вестибулярную дисфункции [5–7]. На сегодняшний день нет единых рекомендаций по лечению камптокормии при болезни Паркинсона. Противопаркинсоническая терапия (препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины), уменьшая основные проявления

болезни – ригидность, тремор, брадикинезию, редко оказывают положительное влияние на степень выраженности камптокормии. Более того, в литературе имеются отдельные данные о связи между назначением противопаркинсонических препаратов и возникновением камптокормии. Так, R. Ashour и J. Jankovic [8] в своей работе выявили достоверно более частое развитие камптокормии у пациентов, получавших препараты леводопы. Имеются наблюдения о положительном влиянии применения ортопедических пособий – ношения корсетов, заплечных рюкзаков [9]. В литературе встречаются отдельные данные успешного применения стимуляции спинного мозга (spinal cord stimulation, SCS) для лечения нарушений позы и купирования болевого синдрома у пациентов с болезнью Паркинсона. В последние годы появляются публикации о применении ботулотоксина для курации этого состояния. В разное время предлагались различные схемы. Так, J. Jankovic, et al. отмечали положительный эффект после введения ботулотоксина в прямую мышцу живота [10]. G. Reichel основной мышцей-мишенью предлагал косые мышцы живота [11]. В работах, описывающих введение ботулотоксина в подвздошно-поясничную мышцу, результат был отрицательным [12].

**Цель** – представить анализ клинического случая двигательных нарушений у пациентки с болезнью Паркинсона и методы ее эффективного лечения с применением ботулотоксина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен клинический случай болезни Паркинсона, проанализированы двигательные нарушения, описан протокол введения ботулотоксина в мышцы-мишени посредством компьютерно-

Original article

## THE EFFECTIVENESS OF BOTULINUM THERAPY FOR POSTURAL ABNORMALITY IN PARKINSON'S DISEASE

Lyubov P. Smertina<sup>1✉</sup>, Aleksey A. Kabanov<sup>2</sup><sup>1</sup>Surgut State University, Surgut, Russia<sup>2</sup>Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia<sup>1</sup>Smertina@yandex.ru<sup>✉</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0318-3960><sup>2</sup>kaa.xray@gmail.com

**Abstract.** The study aims to analyze a clinical case of movement disorders in a patient with Parkinson's disease and a method for its treatment using botulinum toxin. **Materials and methods.** A clinical case of Parkinson's disease is presented, movement disorders are analyzed, a protocol for the introduction of botulinum toxin into target muscles by means of computed tomography navigation is described, and the results of treatment are evaluated. **Results.** The use of botulinum toxin therapy proved to be an efficient treatment for postural anomalies in the clinical case presented.

**Keywords:** camptocormia, botulinum therapy, computer navigation, Parkinson's disease

**Code:** 3.3.3 Pathophysiology.

14.01.13 Radiology and Radiation Therapy.

**For citation:** Smertina L. P., Kabanov A. A. The Effectiveness of Botulinum Therapy for Postural Abnormality in Parkinson's Disease // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 3 (53). P. 83–87. DOI 10.34822/2304-9448-2022-3-83-87.

томографической (КТ) навигации, оценены результаты лечения. Клинический случай опубликован с согласия пациентки и с разрешения администрации лечебного учреждения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Клинический случай.** Пациентка Г., 1947 года рождения, была госпитализирована в плановом порядке в неврологическое отделение с жалобами на дрожание в конечностях и скованность во всем теле, наклон туловища и головы впереди, что затрудняло ходьбу и самообслуживание. Со слов пациентки, заболевание началось около 10 лет назад с дрожания и скованности в левой руке с постепенным переходом на левую ногу, а через 3–4 года скованность и дрожание возникли также и в правых конечностях. Пациентка стала отмечать частые падения. Диагноз болезни Паркинсона выставлен 5 лет назад. Тогда же была назначена терапия препаратами леводопы, однако пациентка самостоятельно уменьшила дозу из-за плохой переносимости. Эффекта от лечения не отмечалось. С целью подбора терапии пациентка была госпитализирована для круглосуточного наблюдения. Было получено согласие на обследование и лечение.

В неврологическом статусе отмечено ясное сознание, отсутствие когнитивного снижения. Из особенностей – аносмия. Конвергенция ограничена с двух сторон, отмечается гипомимия. Мышечная сила не снижена. Наблюдается выраженный тремор покоя по типу «скачивания пиллюль», а также тремор нижней челюсти, усиливающийся при волнении. Мышечный тонус повышен по типу «зубчатого колеса» в верхних и нижних конечностях как в дистальных, так и в проксимальных отделах. Выражена брадикинезия, затруднена инициация движений. При ходьбе отмечалось укорочение шага – шаги мелкие, походка «семянная», отсутствовало размахивание руками в такт шагам (ахейроки-

нез); также при ходьбе отмечено шарканье ног, дополнительные шаги при поворотах. У пациентки выявлена постуральная неустойчивость в виде пропульсии и ретропульсии. Особенно был выражен наклон туловища вперед (до 45 градусов), а также насильственное сгибание шеи, из-за чего пациентка не могла видеть предметов, находящихся перед ней. В положении лежа вынужденное сгибание позвоночника проходило. После клиничко-лабораторного обследования была назначена терапия препаратом леводопы с постепенным наращиванием дозы. Эффект леводопы был умеренным и выражался в уменьшении скованности, но никак не сказался на нарушениях позы. Побочный эффект леводопы выражался в появлении тошноты, проявления которой были уменьшены исключением приема препарата натощак. Добавление к леводопе агониста дофаминовых рецепторов для потенцирования его действия вызвало появление галлюцинаций, что обусловило отказ от такого сочетания. Применение центрального холинолитика с целью уменьшения дрожания было исключено по той же причине. Наклон туловища и головы требовал иного терапевтического подхода, нежели назначение противопаркинсонических средств. После изучения литературы по проблеме камптокормии и с учетом нашего предыдущего опыта лечения больных с постуральными нарушениями при болезни Паркинсона было принято решение о проведении локальной инъекционной терапии препаратами ботулотоксина. Мишенями для введения ботулотоксина были выбраны подвздошно-поясничные мышцы. Согласие пациентки на ботулинотерапию было получено. Под плоско-детекторной компьютерно-томографической (ПДКТ) навигацией была выполнена разметка мест пункции на уровне промежутка между L3 и L4 позвонками по паравerteбральным линиям. Выполнена антисептическая обработка и проведена местная анестезия 0,2 %-м раствором ропивакаина.

По проецированным линиям в пояснично-подвздошные мышцы проведены две иглы для люмбальной пункции 22G. Выполнено контрольное ПДКТ-сканирование для верификации правильности установки игл. Подтверждено, что кончики игл находятся в центральной части брюшек подвздошно-поясничных мышц. Через просветы игл введен ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс «Диспорт» 500 ЕД в каждую мышцу. При контрольном сканировании дислокация игл исключена. Иглы удалены. Через три дня для усиления эффекта введения препарата ботулотоксина в подвздошно-поясничные мышцы терапия была дополнена введением в суммарной дозе 200 ЕД ботулотоксина типа А-гемагглютинин (комплекс «Ботокс») во внутренние косые мышцы живота, в прямые мышцы живота и в мышцы, поднимающие лопатки, по анатомическим ориентирам. Улучшение отмечено уже к концу первой недели после проведенной терапии в виде значительного уменьшения камптокормии, или существенного уменьшения вынужденного сгибания туловища. По словам пациентки, она стала «видеть людей перед собой», чего была лишена из-за невозможности разгибания позвоночника. Постуральные нарушения у больной до и после проведенного лечения представлены на рис. 1 и 2. Очевидно, что известное как «поза просителя» положение сгибания туловища нивелировалось. На фоне приема леводопы было достигнуто уменьшение скованности и дрожания в конечностях. Пациентка выписана из отделения неврологии с рекомендациями по физической реабилитации и повторному введению препаратов ботулотоксина с КТ-навигацией.

У пациентки, страдающей болезнью Паркинсона, одним из инвалидизирующих симптомов являлись постуральные нарушения в виде наклона туловища вперед и сгибания шеи. Из-за постуральных нарушений у больной имело место ограничение обзора

и отмечались частые падения. Развитие постуральных нарушений было связано непосредственно с болезнью, но не с применением противопаркинсонических средств. Пациентка не принимала препаратов агонистов дофаминовых рецепторов, а доза препарата леводопы была низкой. Камптокормия и камптоцефалия в данном случае имели мышечную, а не вертеброгенную природу, поскольку в положении лежа на спине сгибание в позвоночнике полностью проходило. Так как известно, что постуральные нарушения не купируются противопаркинсоническими средствами и в ряде случаев даже могут быть вызваны их приемом [8], было принято решение о проведении терапии камптокормии путем локального воздействия на мышечный гипертонус введением ботулотоксина, вызывающего временный неполный паралич мышц, ответственных за формирование патологической позы. Ранее мы дважды пытались скорректировать камптокормию у пациентов с болезнью Паркинсона введением препарата ботулотоксина в пояснично-подвздошные мышцы, однако эффект был неудовлетворительным. Некоторое субъективное улучшение отмечалось после введения ботулотоксина в косые и прямые мышцы живота. Вместе с тем в отдельных случаях описывается эффективность применения препаратов ботулинического токсина [11–13], что не исключало получения положительных результатов и у нашей пациентки. В качестве мишени для введения препарата были выбраны подвздошно-поясничные мышцы, отвечающие за сгибание туловища и являющиеся достаточно мощными и объемными. Точность введения обеспечивалась применением КТ-навигации. Сложность процедуры была связана с необходимостью длительного (около 30 мин) положения пациентки на животе, так как в этом положении, в отличие от положения на спине, сохранялось сгибание туловища и шеи, но вызывало у пациентки болевые ощущения, связанные с мышеч-



Рис. 1. Камптокормия до лечения ботулотоксином



Рис. 2. Уменьшение камптокормии после ботулинотерапии

ной ригидностью. Сложность введения игл в подвздошно-поясничные мышцы была также обусловлена выраженным тремором покоя, который в условиях эмоционального напряжения у пациентки усилился. Вместе с тем пациентка хорошо перенесла процедуру, корректное введение препарата было обеспечено контролем КТ и подтверждено при контрольном исследовании. Эффект ботулинотерапии обычно проявляется через 10–14 дней и достигает максимума действия через 1 месяц после процедуры. В нашем случае субъективно пациентка почувствовала облегчение через несколько дней. С учетом объективных признаков ригидности прямых и косых мышц брюшной стенки при пальпаторном исследовании, дополнительно введен препарат ботулотоксина в мышцы брюшной стенки по анатомическим ориентирам. При введении ботулотоксина ощущалось, что кончик иглы проходит через очень плотную из-за гипертонуса мышечную ткань. Через 2–3 недели после проведенных мероприятий эффект лечения стал очевидным, но предсказать его в каждом случае камптокормии трудно, так как природа постуральных нарушений неясна. На результаты лечения могут влиять различные факторы, начиная со схемы введения и дозы препарата. Однако пробная терапия в каждом случае дает пациенту, по нашему мнению, шанс на улучшение двигательной активности и в целом на качество жизни. Поскольку эффект боту-

линотерапии временный и определяется скоростью восстановления функции холинорецепторов, требуются повторные введения препарата, а поддержание достигнутого эффекта может быть обеспечено двигательной реабилитацией и другими мероприятиями, в частности ношением заплечного рюкзака с индивидуально подобранным весом. Пациентке при выписке из стационара были рекомендованы реабилитационные мероприятия, наблюдение у невролога – паркинсолога, а также льготное обеспечение препаратом ботулотоксина.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае выраженные постуральные нарушения у пациентки с болезнью Паркинсона удалось существенно и в короткие сроки уменьшить посредством ботулинотерапии, проведенной с помощью плоско-детекторной компьютернотомографической навигации. Данный метод лечения может рассматриваться как метод выбора у пациентов с инвалидизирующими нарушениями позы, хотя прогнозировать его эффективность пока сложно.

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Doherty K. M., van de Warrenburg B. P., Peralta M. C. et al. Postural Deformities in Parkinson's Disease // *Lancet Neurol.* 2011. Vol. 10, Is. 6. P. 538–549.
2. Srivranitchapoom P., Hallett M. Camptocormia in Parkinson's Disease: Definition, Epidemiology, Pathogenesis and Treatment Modalities // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016. Vol. 87, Is. 1. P. 75–85.
3. Barone P., Santangelo G., Amboni M., Pellicchia M. T., Vitale C. Pisa Syndrome in Parkinson's Disease and Parkinsonism: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment // *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 15, Is. 10. P. 1063–1074.
4. Vorovenci R. J., Biundo R., Antonini A. Therapy-Resistant Symptoms in Parkinson's Disease // *J Neural Transm (Vienna).* 2016. Vol. 123, Is. 1. P. 19–30.
5. Bonneville F., Bloch F., Kurys E. et al. Camptocormia and Parkinson's Disease: MR Imaging // *Eur Radiol.* 2008. Vol. 18. P. 1710–1719.
6. Frazzitta G., Balbi P., Gotti F. et al. Pisa Syndrome in Parkinson's Disease: Electromyographic Aspects and Implications for Rehabilitation // *Parkinsons Dis.* 2015. Vol. 2015. P. 437190.
7. Yao M.-S., Zhou L.-C., Tan Y.-Y. et al. Gait Characteristics and Brain Activity in Parkinson's Disease with Concomitant Postural Abnormalities // *Aging and Disease.* 2020. Vol. 11, Is. 4. P. 791–800.
8. Ashour R., Jankovic J. Joint and Skeletal Deformities in Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy // *Mov Disord.* 2006. Vol. 21, Is. 11. P. 1856–1863.
9. Agari T., Date I. Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Abnormal Posture and Gait Disorder in Patients with Parkinson's Disease // *Neurol Med Chir.* 2012. Vol. 52, Is. 7. P. 470–474.
10. Azher S. N., Jankovic J. Camptocormia: Pathogenesis, Classification and Response to Therapy // *Neurology.* 2005. Vol. 65, Is. 3. P. 355–359.
11. Reichel G., Kirchhofer U., Stenner A. Camptocormia – Segmental Dystonia. Proposal of a New Definition for an Old Disease // *Nervenarzt.* 2001. Vol. 72, Is. 4. P. 281–285.
12. Salvatori F. M. Injection of the Iliopsoas Muscle with Botulinum Toxin in Camptocormia // *Mov Disord.* 2009. Vol. 24, Is. 2. P. 316–317.

### REFERENCES

1. Doherty K. M., van de Warrenburg B. P., Peralta M. C. et al. Postural Deformities in Parkinson's Disease // *Lancet Neurol.* 2011. Vol. 10, Is. 6. P. 538–549.
2. Srivranitchapoom P., Hallett M. Camptocormia in Parkinson's Disease: Definition, Epidemiology, Pathogenesis and Treatment Modalities // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016. Vol. 87, Is. 1. P. 75–85.
3. Barone P., Santangelo G., Amboni M., Pellicchia M. T., Vitale C. Pisa Syndrome in Parkinson's Disease and Parkinsonism: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment // *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 15, Is. 10. P. 1063–1074.
4. Vorovenci R. J., Biundo R., Antonini A. Therapy-Resistant Symptoms in Parkinson's Disease // *J Neural Transm (Vienna).* 2016. Vol. 123, Is. 1. P. 19–30.
5. Bonneville F., Bloch F., Kurys E. et al. Camptocormia and Parkinson's Disease: MR Imaging // *Eur Radiol.* 2008. Vol. 18. P. 1710–1719.
6. Frazzitta G., Balbi P., Gotti F. et al. Pisa Syndrome in Parkinson's Disease: Electromyographic Aspects and Implications for Rehabilitation // *Parkinsons Dis.* 2015. Vol. 2015. P. 437190.
7. Yao M.-S., Zhou L.-C., Tan Y.-Y. et al. Gait Characteristics and Brain Activity in Parkinson's Disease with Concomitant Postural Abnormalities // *Aging and Disease.* 2020. Vol. 11, Is. 4. P. 791–800.
8. Ashour R., Jankovic J. Joint and Skeletal Deformities in Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy // *Mov Disord.* 2006. Vol. 21, Is. 11. P. 1856–1863.
9. Agari T., Date I. Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Abnormal Posture and Gait Disorder in Patients with Parkinson's Disease // *Neurol Med Chir.* 2012. Vol. 52, Is. 7. P. 470–474.
10. Azher S. N., Jankovic J. Camptocormia: Pathogenesis, Classification and Response to Therapy // *Neurology.* 2005. Vol. 65, Is. 3. P. 355–359.
11. Reichel G., Kirchhofer U., Stenner A. Camptocormia – Segmental Dystonia. Proposal of a New Definition for an Old Disease // *Nervenarzt.* 2001. Vol. 72, Is. 4. P. 281–285. (In German).
12. Salvatori F. M. Injection of the Iliopsoas Muscle with Botulinum Toxin in Camptocormia // *Mov Disord.* 2009. Vol. 24, Is. 2. P. 316–317.



13. Коваленко А. П. Использование ботулинотерапии для лечения камптокормии у больных с болезнью Паркинсона (клинический случай) // Болезнь Паркинсона и расстройства движения : руководство для врачей / под ред. С. Н. Иллариошкина, О. С. Левина. М. : СовероПресс, 2014. С. 198–200.

13. Kovalenko A. P. Ispolzovanie botulinoterapii dlia lecheniia kamptokormii u bolnykh s boleznju Parkinsona (klinicheskii sluchai) // Bolezn Parkinsona i rasstroistva dvizheniia : guidelines for medical officers / Ed. S. N. Illarioshkin, O. S. Levin. Moscow : SoveroPress, 2014. P. 198–200. (In Russian).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Л. П. Смертина** – кандидат медицинских наук, доцент.

**А. А. Кабанов** – врач-рентгенолог.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**L. P. Smertina** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.

**A. A. Kabanov** – Radiologist.