

# ВЕСТНИК СУРГУ ●

# МЕДИЦИНА

Научно-практический  
рецензируемый журнал



Учредитель и издатель:

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

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

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

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

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007.  
Журнал перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС 77-76747 от 06.09.2019.

#### Главный редактор

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

#### Заместитель главного редактора

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

#### Ответственный за выпуск

Поборский А. Н. – д. м. 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. морфологии и 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>

## 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);

### Досгагамбетова 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);

*Верстка:*

ООО «Типография Для Вас»  
620026, г. Екатеринбург, ул. Р. Люксембург, 52а, оф. 3  
Тел.: +7 (343) 211-03-00  
www.tdvas.ru

*Отпечатано:*

ООО «Типография Для Вас»  
620026, г. Екатеринбург, ул. Р. Люксембург, 52а, оф. 3  
Тел.: +7 (343) 211-03-00  
www.tdvas.ru

Дата выхода в свет: 31.03.2023. Формат 60 × 84/8.  
Усл. печ. л. 9,53. Уч. изд. л. 9,57.  
Тираж 300 экз. Заказ № 0807. 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.

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:**

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

# VESTNIK SURGU • MEDITSINA

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

## Responsible for the issue

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

## Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Poborsky A. N.** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Morphology and 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>

## 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 Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow);*

### Dorovskikh G. N.

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

### Zemlyanoy V. P.

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

### Karacheva Yu. V.

*Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course and Postgraduate Education named after 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 (Barnaul);*

### Kovtun O. P.

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

### Krasnov V. V.

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

### Linchak R. M.

*Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Professor of the Outpatient Therapy Department, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow);*

### Lukushkina E. F.

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod);*

*Layout:*

LLC «Printing House For You»  
620026, Yekaterinburg, R. Luxemburg str., 52a, of. 3  
Tel.: +7 (343) 211-03-00  
www.tdvas.ru

*Printed by:*

LLC «Printing House For You»  
620026, Yekaterinburg, R. Luxemburg str., 52a, of. 3  
Tel.: +7 (343) 211-03-00  
www.tdvas.ru

Release date: 31.03.2023. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 9,53.

Publisher sheets: 9,57.

Print run: 300 copies, order No. 0807. Free of charge.

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.

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

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

© Vestnik SurGU. Meditsina

© The authors

**Editorial board:**

**Mizernitsky Yu. L.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, Head, Department of Chronic Inflammation and Allergic Lung Diseases, Yu. E. Veltischev Pediatrics Research Clinical Institute, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow);*

**Nadeev A. P.**

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

**Otarbaev N. K.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director, Republic Air Ambulance Center, Ministry of Health and Social Development, Republic of Kazakhstan (Nur-Sultan, Kazakhstan);*

**Petrovsky F. I.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Clinical Immunology Course, Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Khanty-Mansiysk);*

**Proshina L. G.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Human Morphology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod);*

**Sidorchuk L. P.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Family Medicine, Bukovina State Medical University (Chernivtsi, Ukraine);*

**Stoiko Yu. M.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, 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);*

**Tarakanov I. A.**

*Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head, General Cardiorespiratory System Pathology Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow);*

**Tuleutaev E. V.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics, University Medical Center Corporate Foundation Office, National Research Center for Maternity and Childhood (Nur-Sultan, Kazakhstan);*

**Fedonyuk L. Ya.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Biology, I. Ya. Gorbachevsky State Medical University, Ukrainian Public Health Ministry (Ternopol, Ukraine);*

**Tsarkova S. A.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics for Continuous Training, Urals State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (Yekaterinburg).*

## СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА.....7

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### Обзор литературы

*М. В. Коваль, Л. А. Бодунова, Я. Р. Митягина, Е. А. Росюк*  
УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АНАТОМИЯ ТАЗОВОГО ДНА  
У РОЖАВШИХ И НЕРОЖАВШИХ ЖЕНЩИН .....8

*Л. В. Коваленко, Л. Д. Белоцерковцева, Ю. А. Шерстюк*  
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГИПОКСИИ  
ПЛОДА В ИНТРАНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ .....14

#### Оригинальное исследование

*А. А. Гаус, Н. В. Климова, Т. В. Ивлиукова*  
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОЙ ТОРАКАЛЬНОЙ  
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ COVID-19 .....20

*Д. А. Абдулхакова, Р. А. Абдулхаков*  
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ГРЫЖ  
ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ .....24

*А. Я. Ильканич, В. В. Дарвин, Ю. С. Воронин*  
ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО  
ВОССТАНОВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ  
ПОСЛЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОБОДОЧНОЙ  
И ПРЯМОЙ КИШКЕ .....29

*Л. Д. Белоцерковцева, Т. М. Васечко, И. И. Мордовина,  
А. З. Мурзаева, Т. А. Синюкова*  
ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЛОДА  
И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНИ  
ПЛАЦЕНТЫ У ПАЦИЕНТОК С РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ  
ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ .....35

*И. В. Антонова, Л. П. Понкрашина, О. В. Антонов*  
КОНЦЕПЦИЯ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО  
ПОДХОДА В ИЗУЧЕНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ  
РАЗВИТИЯ .....42

*Н. Е. Сенягина, В. В. Краснов, А. Т. Егорская, Д. А. Пименов*  
ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО  
САЛЬМОНЕЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ НИЖНЕГО НОВГОРОДА .....47

#### Клинический случай

*Е. Н. Ефанова, Ю. Э. Русак, Е. А. Васильева, А. В. Горшкова*  
СЛУЧАЙ КЕРАТОДЕРМИИ ПАПИЙОНА – ЛЕФЕВРА .....52

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### Обзор литературы

*В. Е. Секисова, А. С. Воробьев, К. Ю. Николаев,  
И. А. Урванцева, М. Ю. Донников, Л. В. Коваленко,  
А. Э. Каспарова, Е. А. Ратушная, А. И. Безденежных*  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ОСТРЫХ  
И ХРОНИЧЕСКИХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ .....56

*А. Д. Дели, А. Э. Каспарова, О. Г. Литовченко, В. С. Шелудько*  
ПСИХОГЕННЫЕ СТРЕСС-ЗАВИСИМЫЕ ФАКТОРЫ  
И МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ  
МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ .....64

## CONTENTS

EDITORIAL .....7

### CLINICAL MEDICINE

#### Review

*M. V. Koval, L. A. Bodunova, Ya. R. Mityagina, E. A. Rosyuk*  
ULTRASONIC ANATOMY OF THE PELVIC FLOOR  
IN PAROUS AND NULLIPAROUS WOMEN .....8

*L. V. Kovalenko, L. D. Belotserkovtseva, Yu. A. Sherstyuk*  
MODERN METHODS FOR DIAGNOSING FETUS HYPOXIA  
DURING THE INTRANATAL PERIOD .....14

#### Original Research

*A. A. Gaus, N. V. Klimova, T. V. Ivlyukova*  
RADIOLOGY OF ACUTE THORACIC SURGICAL  
PATHOLOGY IN COVID-19 .....20

*D. A. Abdulkhakova, R. A. Abdulkhakov*  
X-RAY OBSERVATIONS OF HIATAL HERNIAS .....24

*A. Ya. Ilkanich, V. V. Darvin, Yu. S. Voronin*  
ENHANCED RECOVERY PROGRAM FOR PATIENTS  
AFTER COLONIC AND RECTAL SURGERY .....29

*L. D. Belotserkovtseva, T. M. Vasechko, I. I. Mordovina,  
A. Z. Murzaeva, T. A. Sinyukova*  
FETAL MOTOR ACTIVITY AND MORPHOLOGICAL  
FEATURES OF PLACENTAL TISSUE IN PATIENTS  
WITH EARLY AND LATE PREECLAMPSIA .....35

*I. V. Antonova, L. P. Ponkrashina, O. V. Antonov*  
THE CONCEPT OF CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL  
APPROACH IN STUDYING CONGENITAL  
MALFORMATIONS .....42

*N. E. Senyagina, V. V. Krasnov, A. T. Egorская, D. A. Pimenov*  
CHARACTERISTICS OF GASTROINTESTINAL  
SALMONELLOSIS IN CHILDREN FROM NIZHNY NOVGOROD ...47

#### Clinical Case

*E. N. Efanova, Yu. E. Rusak, E. A. Vasilyeva, A. V. Gorshkova*  
A CASE OF PAPPILLON-LÉFÈVRE SYNDROME .....52

### LIFE SCIENCES

#### Review

*V. E. Sekisova, A. S. Vorobyov, K. Yu. Nikolaev,  
I. A. Urvantseva, M. Yu. Donnikov, L. V. Kovalenko,  
A. E. Kasparova, E. A. Ratushnaya, A. I. Bezdenezhnykh*  
GENETIC DETERMINANTS OF ACUTE AND CHRONIC  
CORONARY SYNDROMES .....56

*A. D. Deli, A. E. Kasparova, O. G. Litovchenko, V. S. Sheludko*  
PSYCHOGENIC STRESS-DEPENDENT FACTORS  
AND MECHANISMS OF MENSTRUAL DISORDERS  
DEVELOPMENT .....64

## СОДЕРЖАНИЕ

### Оригинальное исследование

*В. З. Мовсумов, Л. П. Смертина*  
КОРРЕЛЯЦИЯ БЕЛКА S100B И СТЕПЕНИ КОГНИТИВНЫХ  
НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ .....74

### Экспериментальное исследование

*Е. П. Федорова, М. В. Филонова, О. В. Неупокоева,  
Т. Ю. Дубская, А. А. Чуринов*  
КОРРЕКЦИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ  
МИЕЛОТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТОМ КУЛЬТУРЫ  
КЛЕТОК БОЛИГОЛОВА ПЯТНИСТОГО .....77

## CONTENTS

### Original Research

*V. Z. Movsumov, L. P. Smertina*  
CORRELATION OF THE S100B PROTEIN AND THE DEGREE  
OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH HIV  
INFECTION .....74

### Experimental Research

*E. P. Fedorova, M. V. Filonova, O. V. Neupokoeva,  
T. Yu. Dubskaya, A. A. Churin*  
POISON HEMLOCK CELL CULTURE EXTRACT  
CORRECTION OF CYTOSTATIC MYELOTXICITY .....77

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

Приветствую вас, дорогие читатели и авторы, в наступившем 2023 году. Представляю очередной, уже 55-й выпуск журнала.

Быстротечность новизны научных сообщений, растущие требования к их оперативному доведению до сведения каждого из вас обуславливают насущную необходимость в координации деятельности редакции журнала и авторов. Мы заинтересованы в публикации работ, содержащих новые знания, их оформлении в соответствии с современными международными требованиями, поскольку одной из задач нашей совместной деятельности является дальнейший рост статуса журнала и его индексация в международных базах цитирования. Кроме того, журнал призван способствовать воспитанию и приумножению высококвалифицированных медицинских кадров в регионе, и позволяет студентам, ординаторам, аспирантам, молодым специалистам стать участниками глобального научного сетевого сообщества. На страницах настоящего номера обсуждается широкий круг вопросов клинической и фундаментальной медицины.

Раздел «Клиническая медицина» открывают две обзорные статьи: первая – с характеристикой ультразвуковой анатомии тазового дна у рожавших и нерожавших женщин (Екатеринбург); вторая – о современных методах диагностики гипоксии плода в интранатальном периоде (Сургут). Продолжают раздел работы специалистов из Сургута о лучевой диагностике острой торакальной хирургической патологии при COVID-19 и врачей из Казани с описанием рентгенологических наблюдений грыж пищеводного отверстия диафрагмы. В следующей статье представлена работа хирургов из Сургута о применении программы ускоренного восстановления у пациентов после вмешательств на ободочной и прямой кишке. Двигательной активности плода и морфологическим особенностям ткани плаценты у пациенток с ранней и поздней преэклампсией посвящена работа коллег из Сургута. В следующей публикации представлена разработанная концепция клинико-эпидемиологического подхода в изучении врожденных пороков развития (Омск). Специалисты кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета описали результаты изучения этиологических и клинических особенностей гастроинтестинального сальмонеллеза у детей г. Нижнего Новгорода. Завершает раздел описание редкого клинического случая кератодермии Папийона – Лефевра (Сургут).

В разделе «Медико-биологические науки» публикуется подробный анализ научных статей о генети-



ческих детерминантах острых и хронических коронарных синдромов, подготовленный коллективом авторов из Сургута, Новосибирска и Ханты-Мансийска. В обзоре врачей из Сургута и Ханты-Мансийска раскрываются психогенные стресс-зависимые факторы и механизмы формирования нарушений менструальной функции. Исследованию связи между когнитивными нарушениями и нейроспецифическим белком S100B у пациентов с ВИЧ инфекцией посвящена работа специалистов из Сургута. Завершает номер экспериментальное исследование ученых из Томска о результатах влияния экстрактов фурукумаринов, выделенных из культуры клеток болиголова пятнистого, на коррекцию цитостатической миелосупрессии, вызванной введением цисплатина.

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

### **Л. В. Коваленко,**

главный редактор журнала «Вестник СурГУ. Медицина»,  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая  
кафедрой патофизиологии и общей патологии,  
директор Медицинского института  
БУВО «Сургутский государственный университет»

Обзорная статья

УДК 618.13-07

DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-8-13

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АНАТОМИЯ ТАЗОВОГО ДНА У РОЖАВШИХ И НЕРОЖАВШИХ ЖЕНЩИН

Марина Владимировна Коваль<sup>1✉</sup>, Людмила Александровна Бодунова<sup>2</sup>,  
Яна Ришатовна Митягина<sup>3</sup>, Елена Александровна Росюк<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup>marinakoval1203@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0003-1321-6583>

<sup>2</sup>bodunova.mila@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8494-6116>

<sup>3</sup>gareeva.yana1608@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3606-1326>

<sup>4</sup>elenakdc@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1303-3955>

**Аннотация.** Цель – оценка возможностей ультразвуковой диагностики анатомических структур тазового дна рожавших и нерожавших женщин как одного из методов оценки функционального состояния мышц таза. Проанализированы сведения из зарубежных и отечественных статей в базах данных PubMed, eLIBRARY за период с 2012 по 2022 гг. Ультразвуковая диагностика с применением нагрузочных проб, являясь доступным, повсеместным и незатратным методом с четкими общепринятыми критериями, позволяет точно ставить диагноз и начинать раннюю реабилитацию даже при отсутствии выраженной клинической картины недостаточности мышц тазового дна. Выявлена значительная корреляция возникновения данной патологии с естественным родоразрешением, в особенности в ситуациях инструментального родоразрешения щипцами, значительной окружности головы новорожденного и сопутствующих разрывах и травмах.

**Ключевые слова:** недостаточность тазового дна, диафрагма таза, ультразвуковое исследование промежности

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

**Для цитирования:** Коваль М. В., Бодунова Л. А., Митягина Я. Р., Росюк Е. А. Ультразвуковая анатомия тазового дна у рожавших и нерожавших женщин // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 8–13. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-8-13.

Review article

## ULTRASONIC ANATOMY OF THE PELVIC FLOOR IN PAROUS AND NULLIPAROUS WOMEN

Marina V. Koval<sup>1✉</sup>, Lyudmila A. Bodunova<sup>2</sup>, Yana R. Mityagina<sup>3</sup>, Elena A. Rosyuk<sup>4</sup>

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

<sup>1</sup>marinakoval1203@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0003-1321-6583>

<sup>2</sup>bodunova.mila@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8494-6116>

<sup>3</sup>gareeva.yana1608@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3606-1326>

<sup>4</sup>elenakdc@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1303-3955>

**Abstract.** The study aims to assess the possibilities of pelvic floor anatomy ultrasound diagnosis in parous and nulliparous women as one of the methods for determining the functional state of the pelvic muscles. Foreign and domestic articles on the issue, published in PubMed and eLIBRARY databases in 2012–2022, were analyzed. Being an accessible, common, and inexpensive method with clear generally accepted criteria, ultrasound diagnosis with loading tests allows for accurate diagnosis and early rehabilitation, despite the absence of a detailed clinical picture of pelvic floor muscle insufficiency. There was a significant correlation between the occurrence of this pathology and natural delivery, particularly in cases with artificial delivery with forceps, a significant newborn's head circumference, and concomitant ruptures and injuries.

**Keywords:** pelvic floor insufficiency, pelvic diaphragm, ultrasound examination of the perineum

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

**For citation:** Koval M. V., Bodunova L. A., Mityagina Ya. R., Rosyuk E. A. Ultrasonic Anatomy of the Pelvic Floor in Parous and Nulliparous Women. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 8–13. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-8-13.

## ВВЕДЕНИЕ

Беременность и роды оказывают значительное влияние на возникновение патологических заболеваний тазового дна, поскольку непосредственно связаны с резким повышением внутрибрюшного давления. В структуре акушерских факторов риска чаще всего к пролапсу половых органов могут приводить: осложненное течение беременности и родов, в том числе при хирургических пособиях в родах, стремительные роды, разрывы промежности, роды крупным плодом. Несостоятельность мышц тазового дна и пролапс гениталий приводят к исчезновению опоры для мочевого пузыря, возникает патологическая подвижность его шейки и мочеиспускательного канала, что связано с распространенной проблемой стрессового недержания мочи [1].

Истинную распространенность недостаточности тазового дна трудно определить, поскольку зачастую патология протекает бессимптомно.

Результаты опубликованных исследований показывают, что симптомами недостаточности тазового дна страдают около 25% женщин старше 40 [2] и до 50% женщин – старше 50 лет [3].

В данной статье показано место ультразвуковой диагностики (УЗД) среди прочих физикальных и инструментальных методов, проведено сравнение позиций авторов относительно критериев УЗД недостаточности мышц тазового дна, а также представлен обзор этиологических факторов, влияющих на возникновение патологии.

**Цель** – оценка возможностей ультразвуковой диагностики анатомических структур тазового дна рожавших и нерожавших женщин, критериев недостаточности мышц тазового дна, оценка возможностей ультразвуковой диагностики как одного из методов оценки функционального состояния мышц таза, которые на сегодняшний день в свете мультидисциплинарного подхода могут быть использованы в гинекологической и урологической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск по ключевым словам: «состояние мышц тазового дна», «недостаточность мышц тазового дна», «ультразвуковая диагностика мышц тазового дна» в базах данных PubMed, eLIBRARY за период с 2012 по 2022 гг. и анализ сведений из зарубежных и отечественных научных статей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Место ультразвуковой диагностики в оценке патологического состояния мышц тазового дна.** Существуют различные физикальные и инструментальные методы для оценки анатомо-функциональной структуры таза: наружный осмотр, пальпация влагалища, ректальное и бимануальное исследования, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография тазового дна.

При наружном осмотре определяется состояние покровов промежности, окраска, тургор, оценивается тонус мышц тазового дна, их симметричность, наличие нарушения иннервации и кровоснабжения промежности.

При влагалищном исследовании можно оценить форму и расположение наружного отверстия уретры, степень ее подвижности; состояние влагалища (наличие рубцов, деформаций, выделений и степень опу-

щения), матки (форму, расположение, подвижность), мышц тазового дна, сухожильного центра промежности (размеры, подвижность) [4]. Также возможно проведение кашлевого теста и пробы с натуживанием (проба Вальсальвы).

С помощью ректального и бимануального исследований оценивают состояние и функционирование мышц, поднимающей задний проход, анальных сфинктеров, а также общее состояние мышечных структур тазового дна. При проведении ректального исследования можно обнаружить парадоксальное состояние m. puborectalis [5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет в режиме реального времени провести одновременную визуализацию всех структур и органов таза, сосудисто-нервных пучков, клетчаточных пространств, а также дает возможность определить степень смещения структур и органов во время проведения функциональных проб [6].

Магнитно-резонансная дефекография – метод, который основан на получении динамических снимков таза в сагиттальной плоскости при проведении функциональных проб. Лобково-копчиковая линия в данном исследовании выступает основным анатомическим ориентиром, позволяющим оценить степень смещения тазовых органов, поскольку в норме шейка мочевого пузыря и шейка матки не опускаются ниже данной линии [5]. Полноценно определить функциональное состояние мышечных структур позволяют аноректальная манометрия, электромиография, вагинальная динамометрия, применение влагилицного конуса [7].

УЗД является доступным, повсеместным, безопасным и быстрым методом поиска патологии, при этом следует учитывать критерии нормальной анатомии структур тазового дна. Выделяют различные методы УЗД органов малого таза и тазового дна: трансабдоминальный, промежностный, интравектальный, интравагинальный, интроитальный. Самым простым, доступным и экономичным вариантом является трансабдоминальное исследование, которое позволяет визуализировать мочевой пузырь, матку, оценить их положение, форму. Возможность визуализировать состояние промежности, а именно целостность, степень расхождения и атрофии наружного и внутреннего сфинктеров заднего прохода, а также мышцы, поднимающей задний проход, дает проведение промежностного УЗИ, помимо этого, исследование оценивает ректовагинальную фасцию и ее дефекты. Наиболее оптимальным вариантом визуализации уретровезикального сегмента является трансвагинальное УЗИ. Однако, по данным некоторых авторов, существует значительный недостаток при использовании датчика трансвагинально – узкое и короткое влагалище значительно ограничивают его подвижность при напряжении [8]. Помимо прочего, относительным недостатком является инвазивность методики, что делает затруднительным ее использование в послеоперационном периоде, в данной ситуации рекомендуется проведение трансректального исследования. При недержании мочи у беременных первородящих женщин взаимосвязи между силой сокращения поверхностного слоя мышц тазового дна и их толщиной в контексте исследования выявляет трансректальное УЗИ [5].

Мышечная структура диафрагмы таза образована мышцей, поднимающей задний проход (*m. levator ani*), и копчиковой мышцей (*m. coccygeus*). Мышцу, поднимающую задний проход, составляют подвздошно-копчиковая (*m. ileococcygeus*) и лобково-копчиковая (*m. pubococcygeus*) мышцы. При этом волокна от лобково-копчиковой мышцы формируют лобково-прямокишечную (*m. puborectalis*) и лобково-вагинальную (*m. pubovaginalis*) мышцы. Половой нерв (*n. pudendus*) отвечает за иннервацию данных мышц, также иннервация осуществляется мышечными ветвями крестцового сплетения, относящимися к сегментам спинного мозга S3–S5. Нерв, иннервирующий мышцу, поднимающую задний проход, разделяется на лобково-висцеральный пучок, пуборектальный пучок и подвздошно-копчиковый пучок [9]. На сегодняшний день понятие «тазовое дно» помимо мышц леваторов и диафрагмы таза включает также наружный и внутренний сфинктер заднего прохода.

#### **Критерии ультразвуковой диагностики патологии тазового дна в послеродовом периоде.**

Парауретральная иннервация может значительно повреждаться в процессе родового акта, что приводит к нарушению сокращаемости поперечнополосатой мускулатуры, а также к замедленному расслаблению гладкой мускулатуры уретры, и, как следствие, формированию гиперактивного мочевого пузыря и недержанию мочи [10].

Исследование, сравнивающее силу мышц тазового дна у первородящих женщин после нормальных родов и кесарева сечения, показало, что женщины, у которых были вагинальные роды, как правило, имеют более тонкое и менее экзогенное тазовое дно по сравнению с женщинами, у которых было кесарево сечение [11].

В вопросах, касающихся разработки ультразвуковых критериев недостаточности мышц тазового дна, наибольший вклад был сделан исследованиями М. А. Чечневой [10]. Проведенное исследование охватывало группу из 100 женщин в послеродовом периоде на разных сроках при различных вариантах родоразрешения через естественные родовые пути. В результате исследования были выделены следующие критерии нормы: при неизмененных структурах тазового дна высота сухожильного центра промежности характерна не менее 10 мм, ширина мышечных пучков «ножек леваторов» (*m. bulbocavernosus*) – не менее 15 мм, в области сухожильного центра отсутствие диастаза мышц; избыточное скопление жидкости в тканях, исчезновение четких анатомических ориентиров, в том числе анальных сфинктеров, множественные рубцовые изменения разной степени выраженности при глубоких травмах промежности или использовании акушерских щипцов. Однако Н. В. Мороз [12], полемизируя с автором [10], обращает внимание на некорректное замещение в ее публикации термина «высота сухожильного центра» термином «высота промежности», так как с клинической точки зрения она может быть «высокой» и «низкой», а также замену наиболее часто употребляемого в руководствах по гинекологии классического названия мышцы нижнего этажа тазового дна *m. bulbocavernosus* названием луковично-губчатая мышца – *m. bulbospongiosus*, при этом ошибочно ассоциируя ее с ножками леватора, под которыми подразумевается передний отдел мышцы, поднимающей задний проход, и составляющими

расположенную сагиттально щель под общим названием *hiatus Levatoris ani*. Кроме того, указывается на малую содержательность таких критериев, как состояние сфинктера прямой кишки, ширины урогенитального треугольника, угла, образующегося между мочевым пузырем и уретрой и др.

**Ультразвуковая картина при различных степенях пролапса.** Вагинальные роды являются основным фактором риска таких заболеваний тазового дна, как урогенитальный и аноректальный пролапс, недержание мочи и кала, травма заднего прохода, которые возникают у 20% пациенток и чаще встречаются при инструментальном родоразрешении щипцами, затяжных родах второго периода, значительной окружности головы новорожденного и сопутствующих травмах анального сфинктера [13]. Прямая травма мышцы, поднимающей задний проход, и повреждения нервов связаны с дисфункцией и уменьшением силы мышц тазового дна [14].

Кесарево сечение обычно не приводит к прямому повреждению мышц тазового дна, однако женщины, перенесшие кесарево сечение, согласно исследованиям, подвергаются недостаточности мышц тазового дна из-за таких факторов, как старение, ожирение или вагинальные роды в анамнезе [15].

В независимом отечественном исследовании 2021 г. [16] было проведено промежуточное ультразвуковое сканирование у 197 женщин с/без диагностированной травмы промежности спустя 1,5–2 года после единственных родов. Несостоятельность тазового дна выявлена у 67,6% женщин после оперативных вагинальных родов и у 31,5% первородящих без применения инструментов. Таким образом, оперативные вагинальные роды в 2 раза увеличивают риск повреждения *m. levator ani*.

В другом исследовании [17] проведена диагностика 280 нерожавших женщин в сроки 12 и 36 недель беременности и через 6 месяцев после родов. Размеры отверстия диафрагмы леватора измеряли в покое, при сокращении тазового дна и при пробе Вальсальвы, в ходе которой женщине с полным мочевым пузырем предлагают сделать глубокий вдох и затем потужиться, не выпуская воздух. В результате было обнаружено, что с увеличением срока беременности повышаются абсолютные значения размеров и увеличение растяжимости и сократимости диафрагмы леватора. При проведении пробы Вальсальвы, независимо от способа родоразрешения, сохраняется увеличенная растяжимость отверстия леватора. Таким образом, именно повышенная растяжимость мышц тазового дна может играть роль в развитии дисфункции тазового дна в более позднем возрасте [18]. В обзоре 155 проспективных исследований за период с 1980 по 2016 гг. с трехмерным трансвагинальным УЗИ первородящих женщин во время беременности и после родов только в четырех исследованиях показано, что естественные роды связаны с большей площадью отверстия диафрагмы таза [19].

После родов растянутые и подвижные ткани тазового дна приводят к повышенной подвижности шейки мочевого пузыря при УЗИ. Повышенная подвижность шейки мочевого пузыря может способствовать недержанию мочи – распространенной проблеме, с которой сталкиваются многие женщины после родов. К таким выводам пришли авторы исследования после проведения логистического регрессионного

анализа 612 случаев стрессового недержания мочи у первородящих, частота данной патологии у которых составила 32,03% [20].

При проведении УЗИ промежности у 200 нерожавших женщин на сроке беременности 36–38 недель и спустя 3–6 месяцев после родов было диагностировано значительное увеличение послеродовой подвижности тела промежности и аноректального перехода ( $p < 0,001$ ), а также установлена достоверная связь данной патологии с родоразрешением ( $p = 0,015$ ), при этом травма промежности, эпизиотомия, эпидуральная блокада, стимуляция окситоцином, продолжительность первого и второго периода родов не были связаны с послеродовой подвижностью промежностного тела и аноректального перехода [21].

**УЗД состояния тазового дна при недержании мочи.** Около 25% женщин в возрастном диапазоне от 40 до 50 лет, приходящих на ежегодную консультацию к гинекологу или урологу, обращаются с жалобами на произвольное мочеиспускание [22]. Значительным фактором возникновения проблемы недержания мочи являются беременность и роды. В течение 6 месяцев после родов у 26% женщин появлялись эпизоды произвольного выделения мочи, степень выраженности которых варьирует, но у большинства данные эпизоды исчезали без лечения с течением времени [23]. Предполагаемой причиной может быть сенсорная денервация тазового дна, возникающая вследствие компрессии в родах, разрывов соединительнотканых фасций и мышц тазового дна, и интранатальная травма родовых путей. Применение оперативного пособия в родах, проходящих через естественные родовые пути, может стать дополнительным фактором риска возникновения недержания мочи [24].

С 2017 по 2020 гг. проведено УЗИ органов малого таза 796 пациенток, посещающих поликлинику отделения акушерства и гинекологии Варшавы, с оценкой факторов, предположительно влияющих на мобильность уретры: возраст, ИМТ, рост, паритет, способ родоразрешения, масса тела при рождении детей и возраст на момент первых родов. Естественные роды и возраст старше 65 лет были идентифицированы как этиологические факторы, связанные с более выраженной пассивной и активной дислокацией шейки мочевого пузыря. У женщин, нуждающихся в медицинском вмешательстве в связи со стрессовым недержанием мочи, наблюдалась более высокая подвижность шейки мочевого пузыря по сравнению с пациентками, не нуждающимися в оперативном лечении. Также установлено, что не только сам фактор вагинальных родов, но их количество положительно коррелируют с гипермобильностью уретры, и что это явление не зависит от ИМТ [25].

Для определения наличия уретроцеле оценивают форму мочевого пузыря, критерием которого являет-

ся выпячивание задней стенки или схожесть с формой песочных часов [26].

Результаты МРТ в покое и с пробой Вальсальвы 50 первородящих женщин через 6 месяцев после родов и 35 нерожавших женщин контрольной группы в сравнении с другими исследовательскими методами подтверждают более активную подвижность уретры у рожавших женщин, чем у нерожавших. У первородящих женщин с недержанием мочи были найдены крупные дефекты мышцы, поднимающей задний проход, в отличие от мелких дефектов у женщин без недержания. Дисфункция сфинктера уретры была у 80% женщин с недержанием [27].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, промежностное УЗИ с применением нагрузочных проб помогает клиницисту выявить явную и скрытую патологию тазового дна, дает возможность в режиме реального времени наблюдать смещение органов и тканей относительно друг друга и относительно анатомической нормы. Результаты ультразвуковой диагностики находят подтверждение и при более высокоточной и дорогостоящей диагностики – МРТ, а также при оперативном лечении пациентки. Проведение ультразвуковой диагностики повсеместно доступно и относительно дешево. Существуют четкие общепринятые нормы для постановки диагноза и начала ранней реабилитации даже при отсутствии выраженной клинической картины.

Современные научные исследования в области ультразвуковой диагностики тазового дна при различных патологиях демонстрируют значительную взаимосвязь несостоятельности мышц промежности и естественного родоразрешения, в особенности в ситуациях интрузивного родоразрешения щипцами, значительной окружности головы новорожденного, сопутствующих разрывах и травмах. Кроме того, промежностное УЗИ позволяет выявить скрытые травмы (без явной клинической симптоматики) и травмы с недооцененной тяжестью, которые формируют тяжелые отдаленные последствия в послеродовом периоде. Всем пациенткам, перенесшим акушерскую травму промежности, показано выполнение УЗИ промежности в течение первого года после родов.

Дальнейший интерес для исследований может представлять систематизация оценки рисков травмы промежности на прегравидарном этапе. Возможно, это позволит сохранить целостность промежности при повторных родах или сделать заключение о противопоказаниях к повторным родам через естественные родовые пути.

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

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

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Выпадение женских половых органов : клинич. рек. (утв. Минздравом России). 2021. 49 с. URL: <https://minzdrav.samregion.ru/> (дата обращения: 15.01.2023).

### REFERENCES

1. Vypadenie zhenskikh polovykh organov : Clinical Recommendations (Approved by the Ministry of Health Care of Russia). 2021. 49 p. URL: <https://minzdrav.samregion.ru/> (accessed: 15.01.2023). (In Russian).

2. Wu J.M., Vaughan C.P., Goode P.S. et al. Prevalence and Trends of Symptomatic Pelvic Floor Disorders in U. S. Women. *Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 123, No. 1. P. 141–148. DOI 10.1097/AOG.0000000000000057.
3. Bø K., Anglès-Acedo S., Batra A., Brækken I. H. et al. International Urogynecology Consultation Chapter 3 Committee 2; Conservative Treatment of Patient with Pelvic Organ Prolapse: Pelvic Floor Muscle Training. *Int Urogynecol J.* 2022. Vol. 33, No. 10. P. 2633–2667. DOI 10.1007/s00192-022-05324-0.
4. Салимова Л.Я., Шалаев О.Н., Парсаданян С.А., Омарова Р.З. Диагностическая значимость дополнительных инструментальных методов обследования пациенток с пролапсом гениталий // Вестник РУДН. Сер. Медицина. 2013. №55. С. 164–169.
5. Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., Мудров А.А. и др. Современные возможности оценки функционального состояния мышц тазового дна: обзор литературы // Мед. алфавит. 2018. Т. 3, № 22. С. 43–50.
6. Баринаева М.Н., Солопова А.Е., Тупикина Н.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Магнитно-резонансная томография (МРТ) при пролапсе тазовых органов // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. Т. 8, № 1. С. 37–46.
7. Gemici E., Bozkurt M. A., Kocataş A. et al. Comparison of Conventional and Magnetic Resonance Defecography for Diagnosis of Outlet Obstructive Syndrome. *International Journal of Endocrinology.* 2020. Vol. 16, No. 4. P. 322–326. DOI 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208485.
8. Bahrami S., Khatri G., Sheridan A.D. et al. Pelvic Floor Ultrasound: When, Why, and How? *Abdom Radiol (NY).* 2021. Vol. 46, No. 4. P. 1395–1413. DOI 10.1007/s00261-019-02216-8.
9. Eickmeyer S.M. Anatomy and Physiology of the Pelvic Floor. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017. Vol. 28, No. 3. P. 455–460. DOI 10.1016/j.pmr.2017.03.003.
10. Чечнева М.А., Буянова С.Н., Попов А.А. и др. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин // МЕДпресс-информ. 2019. С. 18–22.
11. Mendes E. de P. B., Oliveira S. M. J. V. de, Caroci A. de S. et al. Pelvic Floor Muscle Strength in Primiparous Women according to the Delivery Type: Cross-Sectional Study. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2016. Vol. 24. P. e2758. DOI 10.1590/1518-8345.0926.2758.
12. Мороз Н.В. УЗИ в оценке тазового дна // Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та. 2015. Т. 14, № 2. С. 31–37.
13. Дикке Г.Б. Ранняя диагностика и консервативное лечение пролапса гениталий // Главный врач Юга России. 2017. № 1. С. 21–25.
14. Nyangoh Timoh K., Bessedé T., Zaitouna M. et al. Anatomy of the Levator Ani Muscle and Implications for Obstetrics and Gynaecology. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015. Vol. 43, No. 1. P. 84–90. (In French).
15. Barca J.A., Bravo C., Pintado-Recarte M.P. et al. Pelvic Floor Morbidity Following Vaginal Delivery versus Cesarean Delivery: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021. Vol. 10, No. 8. P. 1652. DOI 10.3390/jcm10081652.
16. Агабекян Н.В., Селихова М.С. Комплексная оценка состояния тазового дна у первородящих женщин в отдаленном периоде // Академ. публицистика. 2021. № 5. С. 581–589.
17. Van Veelen G.A., Schweitzer K.J., van der Vaart C.H. Ultrasound Imaging of the Pelvic Floor: Changes in Anatomy during and after First Pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 44, No. 4. P. 476–480. DOI 10.1002/uog.13301.
18. Телеева Г.И. Морфофункциональные критерии диагностики и персонализация терапии недифференцированной дисплазии соединительной ткани в гинекологии : дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2020. 127 с.
19. De Araujo C. C., Coelho S. A., Stahlschmidt P., Juliato C. R. T. Does Vaginal Delivery Cause More Damage to the Pelvic Floor than Cesarean Section as Determined by 3D Ultrasound Evaluation? A Systematic Review. *Int Urogynecol J.* 2018. Vol. 29, No. 5. P. 639–645. DOI 10.1007/s00192-018-3609-3.
20. Gao J., Liu X., Zuo Y., Li X. Risk Factors of Postpartum Stress Urinary Incontinence in Primiparas: What Should We Care. *Medicine.* 2021. Vol. 100, No. 20. P. e25796. DOI 10.1097/MD.00000000000025796.
21. Chantarasorn V., Shek K.L., Dietz H.P. Mobility of the Perineal Body and Anorectal Junction before and after Childbirth. *Int Urogynecol J.* 2012. Vol. 23, No. 6. P. 729–733. DOI 10.1007/s00192-012-1672-8.
22. Беженарь В.Ф., Дикке Г.Б., Глухов Е.Ю. Недостаточность тазового дна. Терапия на основе достижений науки и клинической практики. М. : АБВ-пресс, 2021. 468 с.
2. Wu J.M., Vaughan C.P., Goode P.S. et al. Prevalence and Trends of Symptomatic Pelvic Floor Disorders in U. S. Women. *Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 123, No. 1. P. 141–148. DOI 10.1097/AOG.0000000000000057.
3. Bø K., Anglès-Acedo S., Batra A., Brækken I. H. et al. International Urogynecology Consultation Chapter 3 Committee 2; Conservative Treatment of Patient with Pelvic Organ Prolapse: Pelvic Floor Muscle Training. *Int Urogynecol J.* 2022. Vol. 33, No. 10. P. 2633–2667. DOI 10.1007/s00192-022-05324-0.
4. Salimova L. Ya., Shalaev O. N., Parsadanyan S. A., Omarova R. Z. Diagnostic Significance of Additional Instrumental Methods of Examination of Patients with Pelvic Organ Prolapse. *RUDN Journal of Medicine.* 2013. No. 55. P. 164–169. (In Russian).
5. Fomenko O. Yu., Titov A. Yu., Mudrov A. A. et al. Modern Possibilities for Assessing Functional State of Pelvic Floor Muscles. *Literature Review. Medical Alphabet.* 2018. Vol. 3, No. 22. P. 43–50. (In Russian).
6. Barinova M. N., Solopova A. E., Tupikina N. V., Kasyan G. R., Pushkar D. Yu. Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Pelvic Organ Prolapse. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2014. Vol. 8, No. 1. P. 37–46. (In Russian).
7. Gemici E., Bozkurt M. A., Kocataş A. et al. Comparison of Conventional and Magnetic Resonance Defecography for Diagnosis of Outlet Obstructive Syndrome. *International Journal of Endocrinology.* 2020. Vol. 16, No. 4. P. 322–326. DOI 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208485.
8. Bahrami S., Khatri G., Sheridan A.D. et al. Pelvic Floor Ultrasound: When, Why, and How? *Abdom Radiol (NY).* 2021. Vol. 46, No. 4. P. 1395–1413. DOI 10.1007/s00261-019-02216-8.
9. Eickmeyer S.M. Anatomy and Physiology of the Pelvic Floor. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017. Vol. 28, No. 3. P. 455–460. DOI 10.1016/j.pmr.2017.03.003.
10. Chechneva M. A., Buyanova S. N., Popov A. A. et al. Ultrazvukovaya diagnostika prolapsa genitalii i nederzhaniiia mochi u zhenshchin. *MEDpress-inform.* 2019. P. 18–22. (In Russian).
11. Mendes E. de P. B., Oliveira S. M. J. V. de, Caroci A. de S. et al. Pelvic Floor Muscle Strength in Primiparous Women according to the Delivery Type: Cross-Sectional Study. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2016. Vol. 24. P. e2758. DOI 10.1590/1518-8345.0926.2758.
12. Moroz N. V. UZI v otsenke tazovogo dna. *Vestnik VGMU.* 2015. Vol. 14, No. 2. P. 31–37. (In Russian).
13. Dikke G. B. Early Diagnosis and Conservative Treatment of Genital Prolapse. *Glavnyi vrach Luga Rossii.* 2017. No. 1. P. 21–25. (In Russian).
14. Nyangoh Timoh K., Bessedé T., Zaitouna M. et al. Anatomy of the Levator Ani Muscle and Implications for Obstetrics and Gynaecology. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015. Vol. 43, No. 1. P. 84–90. (In French).
15. Barca J.A., Bravo C., Pintado-Recarte M.P. et al. Pelvic Floor Morbidity Following Vaginal Delivery versus Cesarean Delivery: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021. Vol. 10, No. 8. P. 1652. DOI 10.3390/jcm10081652.
16. Agabekyan N. V., Selikhova M. S. Kompleksnaia otsenka sostoianiia tazovogo dna u pervorodiashchikh zhenshchin v otdalennom periode. *Akadem. publitsistika.* 2021. No. 5. P. 581–589. (In Russian).
17. Van Veelen G.A., Schweitzer K.J., van der Vaart C.H. Ultrasound Imaging of the Pelvic Floor: Changes in Anatomy during and after First Pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 44, No. 4. P. 476–480. DOI 10.1002/uog.13301.
18. Teleeva G. I. Morfofunktsionalnye kriterii diagnostiki i personifikatsiia terapii nedifferentsirovannoi displazii soedinitelnoi tkani v ginekologii : Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Samara, 2020. 127 p. (In Russian).
19. De Araujo C. C., Coelho S. A., Stahlschmidt P., Juliato C. R. T. Does Vaginal Delivery Cause More Damage to the Pelvic Floor than Cesarean Section as Determined by 3D Ultrasound Evaluation? A Systematic Review. *Int Urogynecol J.* 2018. Vol. 29, No. 5. P. 639–645. DOI 10.1007/s00192-018-3609-3.
20. Gao J., Liu X., Zuo Y., Li X. Risk Factors of Postpartum Stress Urinary Incontinence in Primiparas: What Should We Care. *Medicine.* 2021. Vol. 100, No. 20. P. e25796. DOI 10.1097/MD.00000000000025796.
21. Chantarasorn V., Shek K.L., Dietz H.P. Mobility of the Perineal Body and Anorectal Junction before and after Childbirth. *Int Urogynecol J.* 2012. Vol. 23, No. 6. P. 729–733. DOI 10.1007/s00192-012-1672-8.
22. Bezhenar V. F., Dikke G. B., Glukhov E. Yu. Nedostatochnost tazovogo dna. Terapiia na osnove dostizhenii nauki i klinicheskoi praktiki. Moscow : ABV-press, 2021. 468 p. (In Russian).

23. Нашекенова З. М., Арингазина А. М., Омарова Г. К. и др. Менеджмент диагностики и лечения генитального пролапса и стрессовой инконтиненции у женщин: обзор литературы // Вестн. КазНМУ. 2020. № 2. С. 500–505.
24. Бурьяк Д. В. Недержание мочи у женщин в практике акушера-гинеколога: возможности консервативного лечения // Мед. новости. 2019. № 12. С. 34–37.
25. Horosz E., Pomian A., Zwierzchowska A. et al. Epidemiological Features of the Bladder Neck Rest Position and Mobility. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9, No. 8. P. 2413. DOI 10.3390/jcm9082413.
26. Li N., Cui C., Cheng Y. et al. Association between Magnetic Resonance Imaging Findings of the Pelvic Floor and de novo Stress Urinary Incontinence after Vaginal Delivery. *Korean J Radiol*. 2018. Vol. 19, No. 4. P. 715–723. DOI 10.3348/kjr.2018.19.4.715.
27. Баринаева М. Н., Солопова А. Е., Гвоздев М. Ю. и др. Магнитно-резонансная томография при стрессовом недержании мочи // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. Т. 8, № 4. С. 12–18.
23. Nashekenova Z. M., Aringazina A. M., Omarova G. K. et al. Management of Diagnostics and Treatment of Genital Prolapse and Stress Incontinence in Women (the Literature Review). *Vestnik KazNMU*. 2020. No. 2. P. 500–505. (In Russian).
24. Buryak D. V. Female Urinary Incontinence in the Practice of an Obstetrician-Gynecologist: Possibilities for Conservative Treatment. *Med. novosti*. 2019. No. 12. P. 34–37. (In Russian).
25. Horosz E., Pomian A., Zwierzchowska A. et al. Epidemiological Features of the Bladder Neck Rest Position and Mobility. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9, No. 8. P. 2413. DOI 10.3390/jcm9082413.
26. Li N., Cui C., Cheng Y. et al. Association between Magnetic Resonance Imaging Findings of the Pelvic Floor and de novo Stress Urinary Incontinence after Vaginal Delivery. *Korean J Radiol*. 2018. Vol. 19, No. 4. P. 715–723. DOI 10.3348/kjr.2018.19.4.715.
27. Barinova M. N., Solopova A. E., Gvozdev M. Yu. et al. Magnetic Resonance Imaging for Stress Urinary Incontinence. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014. Vol. 8, No. 4. P. 12–18. (In Russian).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****М. В. Коваль** – кандидат медицинских наук, доцент.**Л. А. Бодунова** – студент.**Я. Р. Митягина** – студент.**Е. А. Росюк** – кандидат медицинских наук, доцент.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****M. V. Koval** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.**L. A. Bodunova** – Student.**Ya. R. Mityagina** – Student.**E. A. Rosyuk** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.

Обзорная статья

УДК 618.33

DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-14-19

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГИПОКСИИ ПЛОДА В ИНТРАНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Людмила Васильевна Коваленко<sup>1</sup>, Лариса Дмитриевна Белоцерковцева<sup>2</sup>,  
Юрий Александрович Шерстюк<sup>3</sup>

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

<sup>2,3</sup>Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия

<sup>1</sup>vkhome@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5708-7328>

<sup>2</sup>info@surgut-kpc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6995-4863>

<sup>3</sup>sjuruk27@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3211-9546>

**Аннотация.** Цель – обобщить и систематизировать современные инструментальные методы оценки состояния плода в родах по результатам научных публикаций в базах данных Web of Science, Medline, PubMed и РИНЦ. Установлено, что комбинирование основных и дополнительных методов оценки состояния плода в родах существенно улучшает диагностику гипоксии плода, а анализ крови из волосистой части головки плода является для диагностики гипоксии плода в родах перспективным дополнительным методом.

**Ключевые слова:** аускультация, кардиотокография, скальп-тест, стимуляция плода, ЭКГ плода STAN, компьютерный анализ КТГ, пульсовая оксиметрия

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

**Для цитирования:** Коваленко Л. В., Белоцерковцева Л. Д., Шерстюк Ю. А. Современные методы диагностики гипоксии плода в интранатальном периоде // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 14–19. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-14-19.

Review article

## MODERN METHODS FOR DIAGNOSING FETAL HYPOXIA DURING THE INTRANATAL PERIOD

Lyudmila V. Kovalenko<sup>1</sup>, Larisa D. Belotserkovtseva<sup>2</sup>, Yuri A. Sherstyuk<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>2,3</sup>Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood Health Care, Surgut, Russia

<sup>1</sup>vkhome@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5708-7328>

<sup>2</sup>info@surgut-kpc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6995-4863>

<sup>3</sup>sjuruk27@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3211-9546>

**Abstract.** The study aims to generalize and systematize modern instrumental methods for assessing the fetus conditions during labor based on the scientific literature from the Web of Science, Medline, PubMed, and RISC. It was found that combination of the main and additional methods for assessing the fetus conditions during labor improves significantly the diagnosis of fetal hypoxia, while the blood analysis from the fetus scalp is an efficient additional diagnosing method for fetal hypoxia during labor.

**Keywords:** auscultation, cardiotocography, scalp test, fetal stimulation, fetal ECG STAN, computer CTG analysis, pulse oximetry

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

**For citation:** Kovalenko L. V., Belotserkovtseva L. D., Sherstyuk Yu. A. Modern Methods for Diagnosing Fetal Hypoxia during the Intranatal Period. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 14–19. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-14-19.

### ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия плода, встречающаяся в 10 % родов, характеризуется возникновением кислородного голодания плода в любом периоде родов, вследствие

которого нарушается доставка кислорода к тканям и может развиться тяжелое повреждение нервной системы [1].

По данным российской статистики, встречаемость болезней нервной системы у детей, достигших 1 года жизни, выросла с 227 до 297 случаев на 1 000 детей с 2005 по 2020 гг. [2]. Наиболее грозное осложнение после перенесенной асфиксии в родах – гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ). По данным мировой статистики, частота тяжелой ГИЭ в популяции новорожденных составляет от 0,37 до 3 на 1 000 родившихся живыми [3]. Патогенез ГИЭ состоит из двух фаз: первичное повреждение клеток головного мозга, которые повреждаются и погибают в момент воздействия асфиксии; вторичное повреждение спустя 2–12 часов, когда активизируется фаза реоксигенации – реперфузии. Активизируется ряд патогенетических механизмов: глутаматного и кальциевого стресса, свободнорадикального повреждения, асептического воспалительного процесса, активации апоптоза, приводящих к увеличению объема нейронального повреждения [4, 5]. Вышеперечисленные процессы, воздействующие на клетки головного мозга, приводят к развитию детского церебрального паралича (ДЦП). Частота формирования ДЦП составляет 2–4 случая на 1 000 живых новорожденных детей, среди недоношенных детей частота формирования ДЦП возрастает до 1%, и в 2019 г. встречаемость ДЦП в среднем составила 0,9% на 1 000 детей [2].

Инструментами для решения проблемы заболеваемости детского населения в столь раннем возрасте могут стать современные методы диагностики состояния плода. Оценка функционального состояния плода давно вошла в повседневную практику акушерско-гинекологического стационара, благодаря чему младенческая смертность в 2020 г. составила 4,5%, что более чем в 3 раза меньше данных за 2005 г., составляющих 11,0% [2].

**Цель** – обобщить и систематизировать современные инструментальные методы для оценки состояния плода в родах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Medline, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: аускультация, кардиотокография, скальп-тест, стимуляция плода, ЭКГ плода STAN, компьютерный анализ КТГ, пульсовая оксиметрия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время используется классификация FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) 2015 г., включающая 2 основных (аускультация, кардиотокография) и 6 дополнительных методов оценки состояния плода (анализ крови из волосяной части головы плода (скальп-тест), стимуляция плода (СП), электрокардиография (ЭКГ) плода STAN (КТГ + ST), компьютерный анализ кардиотокографии (кКТГ), непрерывное измерение уровня рН и лактата, пульсовая оксиметрия).

Комбинация основных и дополнительных методов исследования функционального состояния плода является наиболее верной тактикой ведения родов. Однако не каждый дополнительный метод в совокупности с основными одинаково достоверно диагностирует ухудшение состояния плода, поэтому стоит провести их подробный литературный анализ

и выделить наиболее актуальный и перспективный, подходящий для своевременной предикции и профилактики рождения детей с низкими баллами по шкале Апгар метод.

**Аускультация.** Для выслушивания сердцебиения плода применяют стетоскоп Пинарда. Основные положительные качества стетоскопа: легкодоступность в большинстве стран, отсутствие расходных материалов, однако его использование может быть затруднено в определенных материнских позициях.

В последнее время для аускультации используются портативные электронные устройства, основанные на эффекте Допплера. Но следует учитывать, что эти устройства передают не фактический звук, производимый сердцем плода, а скорее его представление, основанное на обнаруженных ультразвуком движениях сердечных структур плода, которые затем подвергаются модификации сигнала и автокорреляции. Допплер более удобен для женщины, частота сердечных сокращений (ЧСС) плода слышна всем присутствующим в зале, его можно использовать в различных материнских положениях и местах (например, в воде), а также вычислять и отображать значения ЧСС плода, при этом может отображаться ЧСС матери. Что касается материальной части, Допплер более затратен по стоимости и обслуживанию, а зонд очень чувствителен к механическим повреждениям.

Использование метода аускультации посредством стетоскопа в стационарных условиях с течением времени уменьшается. Связано это не только с совершенствованием технической базы медучреждений, но и с рядом других факторов: отсутствием профессиональных рекомендаций и непоследовательностью в оформлении документации [6]. Опрошеннный медицинский персонал отмечает, что считать до 120–160 в течение минуты затруднительно, чревато ошибками и рисками [7]. Снизить количество ошибок при использовании метода возможно при внедрении стратегий практического и интерактивного обучения, а также аудита медицинских карт [8]. Внедрение в работу акушеров-гинекологов руководств по аускультативному мониторингу плода также повышает частоту использования данного метода [9].

Все чаще отдается предпочтение записи КТГ в сравнении с проведением аускультации. Однако, предположительно, нет доказательств пользы использования КТГ для женщин с низким риском при поступлении в родильное отделение. Кроме того, существует вероятность, что применение КТГ увеличивает частоту кесарева сечения примерно на 20% [10]. Установлено, что использование прерывистого электронного фетального мониторинга и КТГ с абдоминальным датчиком, ручной доплерографией и аускультацией стетоскопом Пинарда привели к более высокому числу аномальных паттернов сердечного ритма плода, по сравнению с рутинным применением в практике стетоскопа Пинарда [11].

Комбинирование аускультации и сократительного пальпационного мониторинга с КТГ достоверно лучше предотвращает дистресс плода [12]. Хотя внутриутробное электронное мониторирование сердечного ритма плода и кажется более затратным, по сравнению с аускультацией, оценка экономической эффективности этого метода в США показала интересные результаты, согласно которым внутриутробное

электронное мониторирование сердечного ритма плода стоит дороже, чем аускультация, но экономически эффективнее для доношенных беременностей с низким риском, а также снижает неонатальную заболеваемость и смертность [13].

**Кардиотокография и ее компьютерный анализ.**

КТГ, представляющая собой непрерывный мониторинг ЧСС плода и сокращений матки, рекомендуется проводить в качестве регулярного наблюдения, коррекция положения датчика проводится во втором периоде родов. Имеется множество протоколов по интерпретации КТГ. В нашей стране составлен протокол в научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова, однако наибольшее распространение получила классификация КТГ, приведенная в консенсусных рекомендациях FIGO 2015 г. Несмотря на существование клинических рекомендаций и кажущуюся простоту расшифровки КТГ, на практике встречаются проблемы – чувствительность КТГ превышает 80%, однако специфичность колеблется от 20 до 50% [14].

Последние исследования показывают, что если для интерпретации используются «типы внутриутробной гипоксии», то согласие между наблюдателями увеличивается до 81%, по сравнению с предшествующими 30%, когда результаты классифицируются на «нормальные, подозрительные и патологические» с использованием рекомендаций, основанных на «распознавании образцов». В конечном итоге, это приводит к улучшению ведения и послеродовых исходов и уменьшению показателя заболеваемости церебральным параличом вдвое [15]. По данным отечественных авторов, патологический тип КТГ, снижение базального ритма и вариабельности, брадикардия и тахикардия, поздние децелерации являются фактором риска развития ГИЭ [16]. КТГ хорошо зарекомендовала себя в качестве основного метода мониторинга состояния плода в родах, тем не менее ее применение обязательно должно сопровождаться одним из дополнительных методов диагностики [17].

Стоит отдельно отметить компьютерный анализ КТГ, который имеет ряд преимуществ: объективная оценка параметров, которые визуально трудно оцени-

вать (вариабельность); все объединено в центральной станции мониторинга; визуальные и звуковые сигналы в реальном времени; привлечение внимания, быстрый анализ и оперативные действия; анализ КТГ или КТГ + ST; аналогичное цветное кодирование сигналов; различные математические алгоритмы для интерпретации; хорошее прогнозирование ацидемии у новорожденного [4]. Результаты показывают, что применение совместного анализа КТГ с компьютерным теоретически может снизить частоту ложноположительных результатов и упростить интранатальную оценку состояния плода [18].

**Анализ крови из волосистой части головы плода.**

Основоположником использования скальп-теста был немецкий акушер-гинеколог Эрих Залинг. Первый анализ по его методу был проведен в 1960 г., и исследования его результатов были высоко оценены медицинским сообществом. Показания, противопоказания, техника проведения, интерпретация процедуры остаются практически неизменной с момента ее изобретения [19].

Первые данные, полученные Э. Залингом после внедрения скальп-теста, показали снижение интранатальной смертности плода до 0,32%, по сравнению с 0,5% – при использовании одной аускультации. Значение рН менее 7,20 из крови головки плода являлось признаком гипоксии плода, что подтвердилось данными анализа пуповинной крови [20]. Благодаря комбинации скальп-теста с КТГ перинатальная смертность снизилась с 0,98 до 0,32%, а далее – до 0,17%, что подтверждает важность комбинирования нескольких методов диагностики.

В настоящее время предпочтительно исследовать уровень лактата из волосистой части плода, а не рН по двум основаниям. Во-первых, одним из наиболее достоверных маркеров тканевой гипоксии является лактат. При недостаточном поступлении кислорода в тканях происходит переключение на анаэробный гликолиз, в результате чего происходит накопление лактата в организме. Во-вторых, многочисленные исследования, в том числе собственные, показывают преимущество в определении лактата по сравнению с рН (табл.) [21, 22].

Таблица

**Сравнительная характеристика лактат-теста и рН-метрии при диагностике гипоксии плода в родах**

Лактат-тест	рН-метрия
Различия между метаболическим и дыхательным ацидозом у плода	Определяет, но не дифференцирует наличие ацидоза
Малый образец крови (менее 5 мкл)	Большой образец крови (85 мкл)
Меньше чем 1 мин для результатов	Приблизительно 30 мин для результатов
Прикроватная диагностика (у постели)	Образец отправляют в лабораторию для обработки
Технически проще получить результаты	Свертывание может произойти из-за временных задержек, так что можно не получить никаких результатов

Таким образом, исследование уровня лактата помогает определить гипоксию плода более точно и в короткие сроки.

**ЭКГ плода STAN.** При оценке ЭКГ плода можно определить его биохимический статус. Ацидоз стимулирует выработку калия, в результате на ЭКГ отмеча-

ется рост T-волны, что можно трактовать как проявление миокардиального гликогенолиза и анаэробного метаболизма. Результатом воздействия гипоксии на миокард плода является появление двухфазного сегмента ST 2 и 3-го типа [16]. Показания: подозрение на задержку внутриутробного развития, отклонения при доплерометрии в пупочной или в маточной артерии; переношенная беременность; маловодие или мекониальные околоплодные воды; подозрение на отслойку плаценты (если нет показаний к немедленному родоразрешению); преэклампсия; диабет; иммунизация; стимуляция окситоцином; сомнительное или патологическое КТГ [16].

В 2007 г. были проведены два исследования, сравнивающие системы классификации кардиотокографии по FIGO 2015 г. и алгоритма анализа ЭКГ с ST-сегментом (STAN2007). По их данным, STAN2007 в сочетании с анализом ST ЭКГ плода имел значительно более высокую чувствительность и определял метаболический ацидоз значительно раньше, чем система FIGO 2015 г. [23]. Метаанализ показал, что КТГ + ST снижают риск оперативных родов примерно на 10%, а проведение скальп-теста – на 40%. Опубликованные когортные исследования показали значительное снижение встречаемости метаболического ацидоза у новорожденных после введения ST-анализа [24], а также снижение числа инструментальных и оперативных родоразрешений. STAN снижает частоту забора крови плода и инструментальных родоразрешений, а также имеет потенциал для сокращения числа оперативных вмешательств без ущерба для неонатального исхода [25, 26].

К сожалению, методика STAN еще требует наращивания опыта в ее использовании. Существует ряд таких проблем, как плохое качество сигнала, трудности в интерпретации, невозможность всегда соблюдать требования проведения STAN. Результатом таких ошибок может быть ложное повышение T/QRS-сегментов при использовании STAN с нормальной КТГ или в родах с низким риском [27].

**Пульсовая оксиметрия.** Пульсовая оксиметрия предназначена для измерения ЧСС и сатурации кислорода у плода по принципу спектрофотометрии. Выделяют следующие преимущества метода: надежную взаимосвязь между фетальной сатурацией, pH-крови и уровнем лактата, высокую чувствительность метода, немедленное получение результата, возможность непрерывной регистрации и сохранения данных, неинвазивность, отсутствие необходимости в калибровке прибора. Показания для проведения пульсовой оксиметрии: преэклампсия, переношенность, плацентарная недостаточность и задержка роста плода, мекониальное окрашивание околоплодных вод, индуцированные роды и родостимуляция, эпидуральная анальгезия, сомнительная КТГ [28].

Данный метод потенциально может способствовать улучшению оценки состояния плода во время родов, следовательно, привести к сокращению числа кесаревых сечений и улучшению неонатальных исходов. По результатам исследования отечественных авторов, можно сделать вывод, что применение метода позволит улучшить перинатальные исходы и снизить число необоснованных оперативных вмешательств при ошибочной диагностике интранатальной гипоксии плода [28]. Обзор семи рандомизированных контро-

лируемых исследований с использованием фетальной пульсовой оксиметрии с мониторингом сердечного ритма плода указывает на возможность снижения частоты кесарева сечения [29].

**Стимуляция плода.** Стимуляции плода используется для подтверждения изменений на КТГ, характерных для гипоксии. Показаниями для обоих видов метода являются: уменьшение вариабельности – фаза глубокого сна или гипоксия/ацидоз; акцелерации и КТГ в норме – сильный прогностический признак отсутствия гипоксии/ацидоза; отсутствие акцелераций, изменений характера КТГ – ограниченная прогностическая ценность.

Ранние исследования показывали, что применение стимуляции плода благоприятно влияет на исходы родов, однако результаты последних исследований указывают на низкую эффективность теста стимуляции скальпа для исключения гипоксии плода во время родов. Отсутствие спровоцированного ускорения, по-видимому, является нормальным для второго периода родов [30].

**Амниоскопия.** Амниоскопия – анализ околоплодных вод с помощью амниоскопа, разработана в начале шестидесятих годов прошлого века. Амниоскопия не позволяет диагностировать текущий эпизод гипоксии, однако определяет ее по меконию, который выделяет в околоплодные воды плод, подвергающийся гипоксии. Рекомендовано проводить исследование 1 раз в 2 дня. Чистые околоплодные воды – это норма, зеленый цвет околоплодных вод указывает на развитие гипоксии плода. При зеленых водах следует проколоть плодный пузырь и взять анализ крови плода.

Вопреки простоте выполнения и дешевизне метода, его применение совсем не распространено, хотя отечественное исследование показало целесообразность его использования: выявление вод мекониального характера в 12% случаев, указывающих на выраженную хроническую внутриутробную гипоксию плода и требующих экстренного оперативного родоразрешения для предотвращения развития аспирационного синдрома, поскольку попадание мекония в дыхательные пути плода приводит к развитию аспирационной пневмонии [31]. Оперативное родоразрешение при выявлении методом амниоскопии мекониального характера околоплодных вод позволило снизить частоту аспирационной пневмонии в 3 раза: 0,12% – в 2011 г. и 0,07% – в 2012 г., по сравнению с 0,3% – до его применения [31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из анализа преимуществ и недостатков всех вышеперечисленных методов, диагностическую ценность как метод контроля состояния плода показывает скальп-тест, который позволяет оценивать непосредственно биохимический статус плода с доступностью результатов исследования в течение нескольких минут после проведения процедуры, не требует сложной технической базы для проведения анализа и исключает субъективную оценку результатов благодаря наличию стандартов интерпретации.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

## REFERENCES

- Семелева Е. В., Смирнова О. А., Миронова Е. А. Анализ развития гипоксии плода как частого осложнения беременности и родов // *Лечащий врач*. 2022. № 3. С. 88–93. DOI 10.51793/OS.2022.25.3.014.
- Здравоохранение в России. 2021 : стат. сб. М. : Росстат, 2021. 171 с.
- Hayakawa M., Ito Y., Saito S. et al. Incidence and Prediction of Outcome in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Japan. *Pediatr Int*. 2014. Vol. 56, No. 2. P. 215–221. DOI 10.1111/ped.12233.
- Ayres-de-Campos D., Arulkumaran S. FIGO Consensus Guidelines on Intrapartum Fetal Monitoring: Introduction. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015. Vol. 131, No. 1. P. 3–4. DOI 10.1016/j.ijgo.2015.06.017.
- Задворнов А. А., Голомидов А. В., Григорьев Е. В. Неонатальная терапевтическая гипотермия: как она работает? // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016. Т 1, № 11. С. 49–54.
- Hill K. An Exploration of the Views and Experiences of Midwives Using Intermittent Auscultation of the Fetal Heart in Labor. *International Journal of Childbirth*. 2016. Vol. 6, No. 2. P. 68–77. DOI 10.1891/2156-5287.6.2.68.
- Shashikant S. Intermittent Auscultation (Surveillance) of Fetal Heart Rate in Labor: A Progressive Evidence-Backed Approach with Aim to Improve Methodology, Reliability and Safety. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020. Vol. 35, No. 15. P. 2942–2948. DOI 10.1080/14767058.2020.1811664.
- Patey A. M., Curran J. A., Sprague A. E. et al. Intermittent Auscultation versus Continuous Fetal Monitoring: Exploring Factors that Influence Birthing Unit Nurses' Fetal Surveillance Practice Using Theoretical Domains Framework. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017. Vol. 17, No. 1. P. 320. DOI 10.1186/s12884-017-1517-z.
- Romano A. M., Buxton M. A Multimethod Improvement Project to Strengthen Intermittent Auscultation Practice among Nurse-Midwives and Nurses. *J Midwifery Womens Health*. 2020. Vol. 65, No. 3. P. 362–369. DOI 10.1111/jmwh.13113.
- Devane D., Lalor J. G., Daly S. et al. Cardiotocography versus Intermittent Auscultation of Fetal Heart on Admission to Labour Ward for Assessment of Fetal Wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol. 1, No. 1. P. CD005122. DOI 10.1002/14651858.CD005122.pub5.
- Martis R., Emilia O., Nurdiani D. S., Brown J. Intermittent Auscultation (IA) of Fetal Heart Rate in Labour for Fetal Well-Being. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol. 2, No. 2. P. CD008680. DOI 10.1002/14651858.CD008680.pub2.
- Bahrum S. W., Syarif S., Ahmad M., Mappaware N. A. Combining Intermittent Auscultation and Contraction Palpation Monitoring with Cardiotocography in Inpartu Mothers. *Enferm Clin*. 2020. Vol. 30, Suppl. 2. P. 547–549. DOI 10.1016/j.enfcli.2019.07.157.
- Zwerling B., Hoffmann S. W., Savitsky L. M., Caughey A. B. Cost-Effectiveness of Continuous Intrapartum Electronic Fetal Monitoring vs Intermittent Auscultation in Low-Risk Term Pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017. Vol. 216, No. 1, Suppl. P. S385–S386. DOI 10.1016/j.ajog.2016.11.391.
- Филиппова Я. Д., Ившин А. А. Актуальные аспекты оценки функционального состояния плода. // *Проблемы современной науки и образования*. 2017. № 38. С. 61–65. DOI 10.20861/2304-2338-2017-120.
- Yatham S. S., Whelehan V., Archer A., Chandraharan E. Types of Intrapartum Hypoxia on the Cardiotocograph (CTG): Do They Have Any Relationship with the Type of Brain Injury in the MRI Scan in Term Babies?. *J Obstet Gynaecol*. 2020. Vol. 40, No. 5. P. 688–693. DOI 10.1080/01443615.2019.1652576.
- Приходько А. М., Романов А. Ю., Евграфова А. В. и др. Взаимосвязь параметров кардиотокографии с риском развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденного // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 3. С. 80–85. DOI 10.18565/aig.2020.3.80-85.
- Пониманская М. А., Старцева Н. М., Ли О. Н. и др. Оценка состояния плода в родах: противоречия и перспективы // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2022. Т. 10, № 3. С. 56–61. DOI 10.33029/2303-9698-2022-10-3-56-61.
- Semeleva E. V., Smirnova O. A., Mironova E. A. Analysis of Development of Fetal Hypoxia as a Common Complication of Pregnancy and Labor. *Lechaschi Vrach*. 2022. No. 3. P. 88–93. DOI 10.51793/OS.2022.25.3.014. (In Russian).
- Healthcare in Russia. 2021 : Statistical Databook. Moscow : Rosstat, 2021. 171 p. (In Russian).
- Hayakawa M., Ito Y., Saito S. et al. Incidence and Prediction of Outcome in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Japan. *Pediatr Int*. 2014. Vol. 56, No. 2. P. 215–221. DOI 10.1111/ped.12233.
- Ayres-de-Campos D., Arulkumaran S. FIGO Consensus Guidelines on Intrapartum Fetal Monitoring: Introduction. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015. Vol. 131, No. 1. P. 3–4. DOI 10.1016/j.ijgo.2015.06.017.
- Zadvornov A. A., Golomidov A. V., Grigoryev E. V. Neonatal Therapeutic Hypothermia: How Does It Work?. *Neonatology: News, Views, Education*. 2016. Vol. 1, No. 11. P. 49–54. (In Russian).
- Hill K. An Exploration of the Views and Experiences of Midwives Using Intermittent Auscultation of the Fetal Heart in Labor. *International Journal of Childbirth*. 2016. Vol. 6, No. 2. P. 68–77. DOI 10.1891/2156-5287.6.2.68.
- Shashikant S. Intermittent Auscultation (Surveillance) of Fetal Heart Rate in Labor: A Progressive Evidence-Backed Approach with Aim to Improve Methodology, Reliability and Safety. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020. Vol. 35, No. 15. P. 2942–2948. DOI 10.1080/14767058.2020.1811664.
- Patey A. M., Curran J. A., Sprague A. E. et al. Intermittent Auscultation versus Continuous Fetal Monitoring: Exploring Factors that Influence Birthing Unit Nurses' Fetal Surveillance Practice Using Theoretical Domains Framework. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017. Vol. 17, No. 1. P. 320. DOI 10.1186/s12884-017-1517-z.
- Romano A. M., Buxton M. A Multimethod Improvement Project to Strengthen Intermittent Auscultation Practice among Nurse-Midwives and Nurses. *J Midwifery Womens Health*. 2020. Vol. 65, No. 3. P. 362–369. DOI 10.1111/jmwh.13113.
- Devane D., Lalor J. G., Daly S. et al. Cardiotocography versus Intermittent Auscultation of Fetal Heart on Admission to Labour Ward for Assessment of Fetal Wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol. 1, No. 1. P. CD005122. DOI 10.1002/14651858.CD005122.pub5.
- Martis R., Emilia O., Nurdiani D. S., Brown J. Intermittent Auscultation (IA) of Fetal Heart Rate in Labour for Fetal Well-Being. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol. 2, No. 2. P. CD008680. DOI 10.1002/14651858.CD008680.pub2.
- Bahrum S. W., Syarif S., Ahmad M., Mappaware N. A. Combining Intermittent Auscultation and Contraction Palpation Monitoring with Cardiotocography in Inpartu Mothers. *Enferm Clin*. 2020. Vol. 30, Suppl. 2. P. 547–549. DOI 10.1016/j.enfcli.2019.07.157.
- Zwerling B., Hoffmann S. W., Savitsky L. M., Caughey A. B. Cost-Effectiveness of Continuous Intrapartum Electronic Fetal Monitoring vs Intermittent Auscultation in Low-Risk Term Pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017. Vol. 216, No. 1, Suppl. P. S385–S386. DOI 10.1016/j.ajog.2016.11.391.
- Filippova Ya. D., Ivshin A. A. Actual Aspects of Assessment the Functional State of the Fetus. *Problemy sovremennoi nauki i obrazovaniia*. 2017. No. 38. P. 61–65. DOI 10.20861/2304-2338-2017-120. (In Russian).
- Yatham S. S., Whelehan V., Archer A., Chandraharan E. Types of Intrapartum Hypoxia on the Cardiotocograph (CTG): Do They Have Any Relationship with the Type of Brain Injury in the MRI Scan in Term Babies?. *J Obstet Gynaecol*. 2020. Vol. 40, No. 5. P. 688–693. DOI 10.1080/01443615.2019.1652576.
- Prikhodko A. M., Romanov A. Yu., Evgrafova A. V. et al. Correlation of Cardiotocographic Parameters with the Risk of Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Obstetrics and Gynecology*. 2020. No. 3. P. 80–85. DOI 10.18565/aig.2020.3.80-85. (In Russian).
- Ponimanskaya M. A., Startseva N. M., Li Ok Nam et al. Assessment of the Fetal Condition in Childbirth: Contradictions and Prospects. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2022. Vol. 10, No. 3. P. 56–61. DOI 10.33029/2303-9698-2022-10-3-56-61. (In Russian).

18. Georgieva A., Abry P., Chudáček V. et al. Computer-Based Intrapartum Fetal Monitoring and Beyond: A Review of the 2nd Workshop on Signal Processing and Monitoring in Labor (October 2017, Oxford, UK). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019. Vol. 98, No. 9. P. 1207–1217. DOI 10.1111/aogs.13639.
19. Вихарева О. Н., Баев О. Р., Воеводин С. М. и др. Определение лактата в крови из предлежащей части плода. Алгоритм действий во время родов. Краткий протокол // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 4. С. 16.
20. Tsikouras P., Koukoulis Z., Niesigk B. et al. Predictive Value of Fetal Scalp pH and Base Excess for Fetal Acidosis and Poor Neonatal Outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31, No. 23. P. 3166–3171. DOI 10.1080/14767058.2017.1365132.
21. Stål I., Wennerholm U.-B., Nordstrom L., Ladfors L., Wiberg-Itzel E. Fetal Scalp Blood Sampling during Second Stage of Labor – Analyzing Lactate or pH? A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022. Vol. 35, No. 6. P. 1100–1107. DOI 10.1080/14767058.2020.1743656.
22. Шерстюк Ю. А., Белоцерковцева Л. Д. Современные взгляды на оценку состояния плода в интранатальном периоде // *Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : сб. материалов V Всерос. науч.-практич. Конф, Сургут, 27 октября 2020 г. Сургут, 2020. С. 267–275.*
23. Olofsson P., Norén H., Carlsson A. New FIGO and Swedish Intrapartum Cardiotocography Classification Systems Incorporated in the Fetal ECG ST Analysis (STAN) Interpretation Algorithm: Agreements and Discrepancies in Cardiotocography Classification and Evaluation of Significant ST Events. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018. Vol. 97, No. 2. P. 219–228. DOI 10.1111/aogs.13277.
24. Amer-Wahlin I., Kwee A. Combined Cardiotocographic and ST Event Analysis: A Review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016. Vol. 30. P. 48–61. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2015.05.007.
25. Turnbull T. L., Mol B. W. J., Matthews G. et al. Does ST Analysis Have a Place in Electronic Fetal Monitoring?. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017. Vol. 30, No. 5. P. 520–524. DOI 10.1080/14767058.2016.1181169.
26. Медведева И. Н., Давыдова А. В. Оптимальный выбор диагностики гипоксии плода в родах // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2021. Т. 21, № 4. С. 54–60. DOI 10.17116/rosakush20212104154.
27. Vettore M., Straface G., Tortora D. et al. Fetal ST Baseline T/QRS Rise in Normal CTG Does not Predict Neonatal Acidemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021. Vol. 34, No. 16. P. 2666–2671. DOI 10.1080/14767058.2019.1670802.
28. Кольбина П. В., Ившин А. А. Фетальная пульсоксиметрия – новый тренд в диагностике интранатальной гипоксии плода // *Проблемы соврем. науки и образования.* 2016. № 13. С. 132–134.
29. Uchida T., Kanayama N., Kawai K. et al. Reevaluation of Intrapartum Fetal Monitoring Using Fetal Oximetry: A Review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018. Vol. 44, No. 12. P. 2127–2134. DOI 10.1111/jog.13761.
30. Shakouri F., Iorizzo L., Edwards H. M. K. et al. Effectiveness of Fetal Scalp Stimulation Test in Assessing Fetal Wellbeing during Labor, A Retrospective Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020. Vol. 20, No. 1. P. 347. DOI 10.1186/s12884-020-03030-7.
31. Иванова И. А. Диагностическое и прогностическое значение оценки характера околоплодных вод методом амниоскопии // *Бюл. мед. интернет-конф.* 2013. № 3. С. 664.
18. Georgieva A., Abry P., Chudáček V. et al. Computer-Based Intrapartum Fetal Monitoring and Beyond: A Review of the 2nd Workshop on Signal Processing and Monitoring in Labor (October 2017, Oxford, UK). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019. Vol. 98, No. 9. P. 1207–1217. DOI 10.1111/aogs.13639.
19. Vihareva O. N., Baev O. R., Voevodin S. M. et al. Opredelenie laktata v krvi iz predlezhashchei chasti ploda. Algoritm deistvii vo vremia rodov. Kratkii protokol. *Obstetrics and Gynecology.* 2015. No. 4. P. 16. (In Russian).
20. Tsikouras P., Koukoulis Z., Niesigk B. et al. Predictive Value of Fetal Scalp pH and Base Excess for Fetal Acidosis and Poor Neonatal Outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31, No. 23. P. 3166–3171. DOI 10.1080/14767058.2017.1365132.
21. Stål I., Wennerholm U.-B., Nordstrom L., Ladfors L., Wiberg-Itzel E. Fetal Scalp Blood Sampling during Second Stage of Labor – Analyzing Lactate or pH? A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022. Vol. 35, No. 6. P. 1100–1107. DOI 10.1080/14767058.2020.1743656.
22. Sherstyuk Yu. A., Belotserkovtseva L. D. Modern Views on the Assessment of Fetal Condition in the Intranatal Period. *Fundamentalnye i prikladnye problemy zdorovesberezheniia cheloveka na Severe : Proceedings of the V All-Russian Research-to-Practice Conference, Surgut, October 27, 2020. Surgut, 2020. P. 267–275.*
23. Olofsson P., Norén H., Carlsson A. New FIGO and Swedish Intrapartum Cardiotocography Classification Systems Incorporated in the Fetal ECG ST Analysis (STAN) Interpretation Algorithm: Agreements and Discrepancies in Cardiotocography Classification and Evaluation of Significant ST Events. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018. Vol. 97, No. 2. P. 219–228. DOI 10.1111/aogs.13277.
24. Amer-Wahlin I., Kwee A. Combined Cardiotocographic and ST Event Analysis: A Review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016. Vol. 30. P. 48–61. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2015.05.007.
25. Turnbull T. L., Mol B. W. J., Matthews G. et al. Does ST Analysis Have a Place in Electronic Fetal Monitoring?. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017. Vol. 30, No. 5. P. 520–524. DOI 10.1080/14767058.2016.1181169.
26. Medvedeva I. N., Davydova A. V. Optimal Choice of Fetal Hypoxia Diagnosis during Childbirth. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2021. Vol. 21, No. 4. P. 54–60. DOI 10.17116/rosakush20212104154. (In Russian).
27. Vettore M., Straface G., Tortora D. et al. Fetal ST Baseline T/QRS Rise in Normal CTG Does not Predict Neonatal Acidemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021. Vol. 34, No. 16. P. 2666–2671. DOI 10.1080/14767058.2019.1670802.
28. Kolybina P. V., Ivshin A. A. Fetal Pulse Oximetry – A New Trend in the Diagnosis of Intrapartum Fetal Hypoxia. *Problemy sovrem. nauki i obrazovaniia.* 2016. No. 13. P. 132–134. (In Russian).
29. Uchida T., Kanayama N., Kawai K. et al. Reevaluation of Intrapartum Fetal Monitoring Using Fetal Oximetry: A Review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018. Vol. 44, No. 12. P. 2127–2134. DOI 10.1111/jog.13761.
30. Shakouri F., Iorizzo L., Edwards H. M. K. et al. Effectiveness of Fetal Scalp Stimulation Test in Assessing Fetal Wellbeing during Labor, A Retrospective Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020. Vol. 20, No. 1. P. 347. DOI 10.1186/s12884-020-03030-7.
31. Ivanova I. A. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie otsenki kharaktera okoloplodnykh vod metodom amnioskopii. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2013. No. 3. P. 664. (In Russian).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****Л. В. Коваленко** – доктор медицинских наук, профессор.**Л. Д. Белоцерковцева** – доктор медицинских наук, профессор, президент.**Ю. А. Шерстюк** – аспирант, врач анестезиолог-реаниматолог.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****L. V. Kovalenko** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.**L. D. Belotserkovtseva** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, President.**Yu. A. Sherstyuk** – Postgraduate, Anesthesiologist-Resuscitator.

Научная статья

УДК 617.54-073.75-089 + 616.98:578

DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-20-23

# ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОЙ ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ COVID-19

Анна Алексеевна Гаус<sup>1✉</sup>, Наталья Валерьевна Климова<sup>2</sup>,  
Татьяна Викторовна Ивлиукова<sup>3</sup>

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

<sup>3</sup>Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия

<sup>1</sup>gaa\_74\_78@mail.ru✉, <https://orcid.org/0000-0002-7434-1540>

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

<sup>3</sup>ivlukova1978@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5927-6392>

**Аннотация.** Цель – изучить возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике острых торакальных хирургических осложнений при COVID-19. Анализ результатов данных мультиспиральной компьютерной томографии у 93 пациентов (57 мужчин и 36 женщин в возрасте от 31 до 89 лет) с подтвержденной коронавирусной инфекцией, осложненной острой хирургической патологией, проходивших лечение в период с 2020 по 2022 гг., выявил наиболее частые острые торакальные хирургические осложнения: спонтанный пневмоторакс (38,2%, n = 34), эмпиема плевры (31,4%, n = 28), абсцесс легкого (28,0%, n = 25), пневмомедиастинум (6,7%, n = 6) и сочетанный характер осложнений в виде различных комбинаций указанных патологий (16,1%, n = 15). Установлено, что мультиспиральная компьютерная томография является наиболее информативным лучевым методом диагностики и определения тактики лечения рассматриваемой патологии.

**Ключевые слова:** COVID-19, острая хирургическая патология, гематомы, панкреатиты, абсцессы, тромбозы

**Шифр специальности:** 3.1.25. Лучевая диагностика.

**Для цитирования:** Гаус А. А., Климова Н. В., Ивлиукова Т. В. Лучевая диагностика острой торакальной хирургической патологии при COVID-19 // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 20–23. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-20-23.

Original article

## RADIOLOGY OF ACUTE THORACIC SURGICAL PATHOLOGY IN COVID-19

Anna A. Gaus<sup>1✉</sup>, Natalya V. Klimova<sup>2</sup>, Tatyana V. Ivlyukova<sup>3</sup>

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

<sup>3</sup>Surgut Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Surgut, Russia

<sup>1</sup>gaa\_74\_78@mail.ru✉, <https://orcid.org/0000-0002-7434-1540>

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

<sup>3</sup>ivlukova1978@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5927-6392>

**Abstract.** The study aims to analyze the possibilities of multispiral computed tomography in diagnosing acute thoracic surgical complications in COVID-19. The most common acute thoracic surgical complications were detected in the study of multispiral computed tomography data of 93 patients (57 men and 36 women aged 31 to 89 years), who underwent treatment in 2020–2022, with confirmed coronavirus infection complicated by acute surgical pathology. The complications include spontaneous pneumothorax (38.2%, n = 34), pleural empyema (31.4%, n = 28), lung abscess (28.0%, n = 25), pneumomediastinum (6.7%, n = 6), and various combinations of all these complications (16.1%, n = 15). It has been established that multispiral computed tomography is the most informative radiology method both in diagnosing and in determining the tactics of treating the pathology in question.

**Keywords:** COVID-19, acute surgical pathology, hematomas, pancreatitis, abscesses, thrombosis

**Code:** 3.1.25. Radiology.

**For citation:** Gaus A. A., Klimova N. V., Ivlyukova T. V. Radiology of Acute Thoracic Surgical Pathology in COVID-19. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 20–23. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-20-23.

**ВВЕДЕНИЕ**

К настоящему времени прошло уже несколько вспышек коронавирусной инфекции (COVID-19), начавшейся в конце 2019 г. в Китае (Ухань), распространившейся за короткое время по всему миру и объявленной Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г. пандемией [1]. Очевидно, что заболевание приобретает волнообразное течение и значит сохраняет свою вирулентность и представляет угрозу человечеству.

С точки зрения эпидемиологии известно, что данный вирус у людей относится к особо опасному роду  $\beta$ -coronavirus. Оболочечные белки типа «зубцов короны» и наличие РНК-содержащего генома являются важными факторами его высокой контагиозности [1–3].

Морфологически вирус COVID-19 поражает мельчайшие сосуды легких. Развивается геморрагическое пропитывание интерстиция, а в дальнейшем и альвеол. Разрушение сурфактанта легочной ткани приводит к острому респираторному дистресс-синдрому, легочной недостаточности и развитию различного рода осложнений [1, 2, 4].

Проведенными многочисленными исследованиями выявлены и достаточно широко изучены терапевтические осложнения, развивающиеся у больных с COVID-19, такие как острая сердечная недостаточность, поражение сердечно-сосудистой (внутрисосудистая диссеминированная коагулопатия, венозное тромбообразование) и центральной нервной системы (инфаркты мозга) [1, 4].

Вместе с тем в литературе описаны только спорадические случаи о связи острой легочной хирургической патологии с COVID-19. Известно лишь, что развивающаяся под действием РНК-полимеразы вируса выраженная иммуносупрессия приводит к возникновению оппортунистических инфекций различных локализаций [1]. Кроме того, имеются данные о прямом цитотоксическом действии коронавирусной инфекции на альвеолярную мембрану вследствие поражения пневмоцитов I и II типа, что может являться причиной разрыва межальвеолярных перегородок и, как следствие, возникновения спонтанного пневмоторакса и пневмомедиастинума [2, 5, 6].

В настоящее время медицинское сообщество столкнулось с большим количеством осложнений при COVID-19 [7, 8], вследствие чего экстренная хирургическая помощь становится все более актуальной. Наряду с другими лечебными учреждениями Российской Федерации Сургутская окружная клиническая больница (СОКБ) также оказывает экстренную хирургическую помощь пациентам с COVID-19 с начала пандемии и до настоящего времени.

**Цель** – изучить возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике острых торакальных хирургических осложнений при COVID-19.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведен анализ результатов применения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, осложненной спонтанными пневмотораксами, абсцессами легких, эмпиемами плевры, пневмомедиастинумом. За период с 2020 по 2022 гг. были обследованы 93 пациента (57 мужчин и 36 женщин в возрасте от 31 до 89 лет) с COVID-19, находившихся на лечении в СОКБ. Средний возраст пациентов составил 59,2 лет

без значительных различий в группе обследованных: 58,7 года – у мужчин, 61 год – у женщин.

При поступлении в стационар от всех пациентов было получено информированное согласие на обследование и лечение. Публикация материалов согласована с администрацией медицинского учреждения. Всем пациентам была выполнена МСКТ органов грудной клетки по стандартному протоколу при поступлении, а также в динамике в ходе лечения: через 4–7 дней нахождения в стационаре, перед выпиской, при ухудшении или отсутствии эффекта от проводимой терапии – каждые три дня (всего 321).

Диагностика воспалительных изменений легочной ткани и их динамики у больных с осложненными формами COVID-19 проводилась по данным МСКТ на основании Методических рекомендаций Департамента здравоохранения г. Москвы от 27.12.2021 (версия № 14) и последующих редакций. Чувствительность метода составила 99,7%, специфичность – 98,2%. Задачей проводимых исследований на начальном этапе было выявление патогномичных КТ-признаков COVID-19 (мультилобарный, двусторонний, полисегментарный, периферический характер поражения, симптом «матового стекла», консолидация легочной ткани и т. д.), распространенности (процент поражения), степени тяжести воспалительного процесса, наличия различных вариантов внутрилегочных осложнений. В ходе лечения в динамике, по данным МСКТ, выявляли не только новые участки снижения пневматизации легких, но также наличие угрожающих жизни хирургических торакальных осложнений.

Статистическую обработку и систематизацию данных методов лучевой диагностики проводили с расчетом чувствительности и специфичности. Описание категориальных переменных осуществлялось при помощи абсолютных значений и доли от целого –  $n$  (%). Для оценки независимости распределения частот между категориальными переменными использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$  (степень свободы)). Различия признавались статистически значимыми при вероятности ошибки первого рода менее 5% ( $p < 0,05$ ). Все расчеты производились на языке программирования R v. 3.6.1.

Исследование одобрено этическим комитетом Сургутского государственного университета (протокол от 16.09.2022 № 9).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В ходе обследования больных с COVID-19, осложнившимся развитием острых торакальных хирургических заболеваний, были выделены следующие нозологические формы: спонтанный пневмоторакс (38,2%,  $n = 34$ ), эмпиема плевры (31,4%,  $n = 28$ ), абсцесс легкого (28,0%,  $n = 25$ ), пневмомедиастинум (6,7%,  $n = 6$ ). У 16,1% пациентов ( $n = 15$ ) был выявлен сочетанный характер осложнений в виде различных комбинаций указанных патологий.

Спонтанные пневмотораксы у больных с COVID-19 отличались значительными объемами скопления воздуха в плевральной полости и отсутствием отграничения процесса. При этом коллабировавшие легкие были практически безвоздушны (рис. 1). Достаточно часто отмечалась также и двусторонность поражения (13,9%,  $n = 13$ ) (рис. 2).

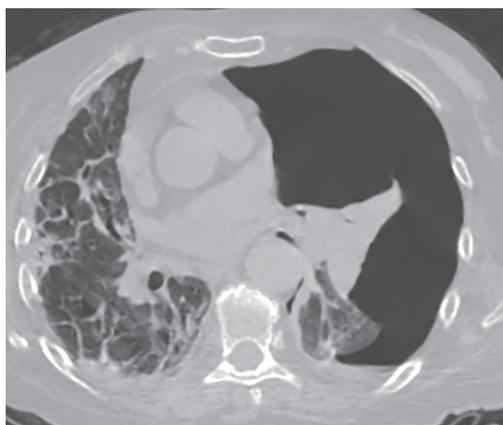


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки больного М. 84 лет с COVID-19, КТ-2, стадия фибрирования, пневмоторакс слева

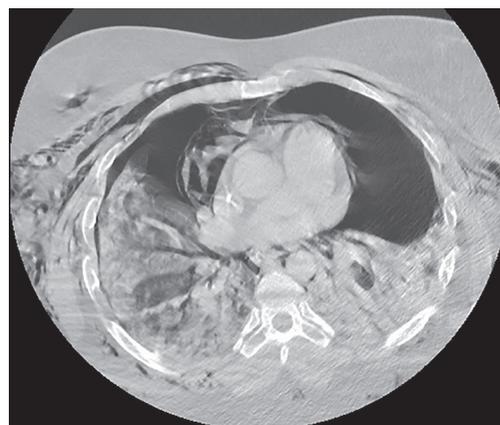
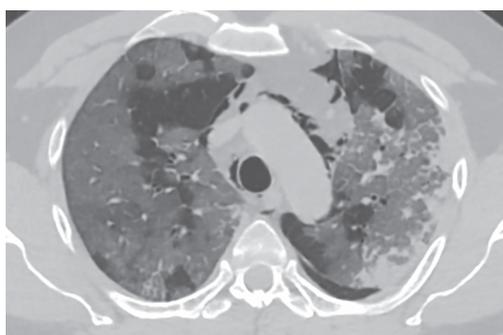


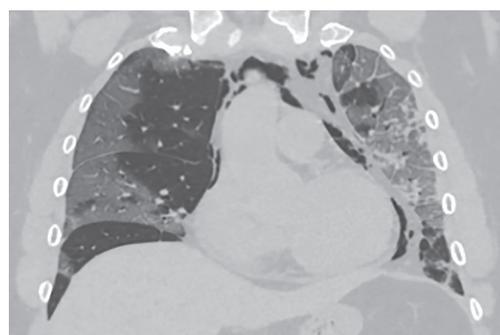
Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки больного Ф. 36 лет с COVID-19, КТ-3, стадия консолидации, двусторонний пневмоторакс

Этим пациентам в экстренном порядке сразу после выявления выполняли дренирование с активной аспирацией воздуха из плевральных полостей. Коллабированные легкие восстанавливали свой объем в течение суток, что значительно улучшало клиническую картину заболевания.

Пневмомедиастинумы наблюдались значительно реже в качестве случайных находок, как правило, в виде сочетанной патологии органов грудной клетки. Объемы воздуха в средостении в подавляющем большинстве случаев (5,3 %, n = 5) были небольшие и в динамике не нарастали (рис. 3а, б).



а



б

Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки больного Д. 60 лет с COVID-19, КТ-3, стадия консолидации, пневмомедиастинум: а – аксиальная проекция; б – корональная проекция

Только одному пациенту (1,4 %, n = 1) потребовалось хирургическое лечение. После выполненного дренирования средостения весь воздух был эвакуирован, сдавление жизненно важных органов устранено.

Абсцессы легкого характеризовались преимущественно односторонним поражением в виде полости деструкции в области зоны консолидации легочной ткани. Они характеризовались достаточно большими размерами (3 см и более), наличием толстых грубых стенок с неровным внутренним контуром, выраженной перифокальной инфильтрацией, а также горизонтального уровня неомогенной воспалительной жидкостью (рис. 4). Данной категории пациентов выполняли наружное дренирование и эвакуацию содержимого полости абсцесса. Следует отметить, что содержимое полостей было достаточно плотным, с наличием секвестров легочной ткани. Ввиду этого дренирование абсцессов удлинялось, что приводило к сохранению остаточных полостей в легких после лечения.

Эмпиема плевры у больных с COVID-19 развивалась стремительно с возникновением массивных осумкованных жидкостных скоплений с достаточно

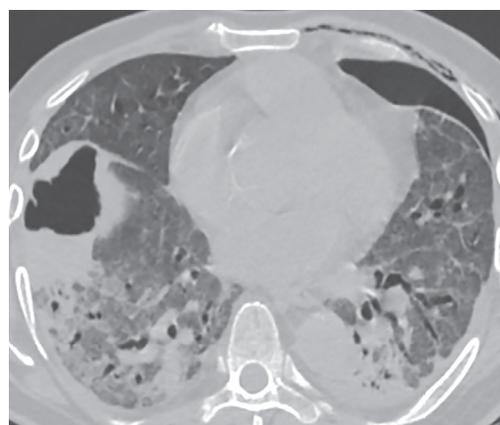


Рис. 4. МСКТ органов грудной клетки больного Г. 63 лет с COVID-19, КТ-4, стадия консолидации, абсцесс правого легкого

плотным содержимым (+ 16 ед.Нв) и наличием множественных бронхоплевральных свищей. Ситуация сопровождалась выраженным ухудшением клинических и лабораторных показателей, что требовало

незамедлительной хирургической помощи (рис. 5). Больным выполняли дренирование и санацию плевральной полости.

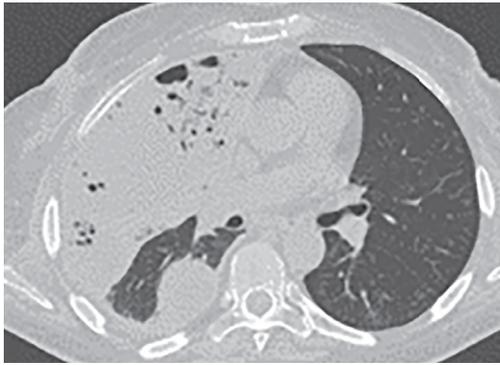


Рис. 5. МСКТ органов грудной клетки, больной С. 52 лет с COVID-19, КТ-2, стадия консолидации, эмпиема плевры справа

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 одной из основных задач, стоящих перед всем медицинским сообществом, является не только своевременная диагностика коронавирусной пневмонии, отслеживание ее динамики, но также обнаружение всевозможных осложнений инфекционного процесса, в том числе и хирургических.

МСКТ является самым информативным и относительно доступным методом лучевой диагностики острой торакальной хирургической патологии при COVID-19. Данные компьютерной томографии позволяют выявлять не только саму острую торакальную хирургическую патологию, но и определять оптимальные тактические решения по лечению больных с осложненным течением ковидной пневмонии.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гаус А. А., Климова Н. В., Гаус И. А. Рентгеноморфологические динамические изменения легочной ткани при COVID-19 // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. № 2. С. 42–47.
2. COVIDSurg Collaborative. Mortality and Pulmonary Complications in Patients Undergoing Surgery with Perioperative SARS-CoV-2 Infection: An International Cohort Study. Lancet. 2020. Vol. 396, No. 10243. P. 27–38.
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Версия 14 (утв. Минздравом России 27.12.2021). URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/> (дата обращения: 12.01.2023).
4. Военнов О. В., Загреков В. И., Бояринов Г. А. и др. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы) // Мед. альманах. 2020. № 3. С. 15–26.
5. Михеев А. В., Афтаева Е. В., Казакова С. С. и др. Спонтанный пневмоторакс как осложнение поражения легких при COVID-19 // Туберкулез и болезни легких. 2021. № 99. С. 18–22.
6. Kolani S., Houari N., Haloua M. et al. Spontaneous Pneumomediastinum Occurring in the SARS-CoV-2 Infection. IDCases. 2020. Vol. 21. P. e00806. DOI 10.1016/j.idcr.2020.e00806.
7. Готье С. В., Ревিশвили А. Ш., Пушкарь Д. Ю. и др. Экстренная хирургическая помощь в условиях COVID-19 : метод. рек. М., 2020. 14 с.
8. Xu H., Zhong L., Deng J. et al. High Expression of ACE2 Receptor of 2019-nCoV on the Epithelial Cells of Oral Mucosa. Int J Oral Sci. 2020. Vol. 12. P. 8. DOI 10.1038/s41368-020-0074-x.

## REFERENCES

1. Gaus A. A., Klimova N. V., Gaus I. A. X-Ray Morphological and Dynamic Changes of Lung Tissue in COVID-19. Vestnik SurGU. Medicina. 2021. No. 2. P. 42–47. (In Russian).
2. COVIDSurg Collaborative. Mortality and Pulmonary Complications in Patients Undergoing Surgery with Perioperative SARS-CoV-2 Infection: An International Cohort Study. Lancet. 2020. Vol. 396, No. 10243. P. 27–38.
3. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (2019-nCov). Version 14 (Approved by the Department of Healthcare of Russia on December 27, 2021). URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/> (accessed: 12.01.2023). (In Russian).
4. Voennov O. V., Zagrekov V. I., Boyarinov G. A. et al. Mechanisms of Pulmonary Injury Development in Patients with New Coronavirus Infection (Literature Review). Medical Almanac. 2020. No. 3. P. 15–26. (In Russian).
5. Mikheev A. V., Aftaeva E. V., Kazakova S. S. et al. Spontaneous Pneumothorax as a Complication of Lung Injury due to COVID-19. Tuberculosis and Lung Diseases. 2021. No. 99. P. 18–22. (In Russian).
6. Kolani S., Houari N., Haloua M. et al. Spontaneous Pneumomediastinum Occurring in the SARS-CoV-2 Infection. IDCases. 2020. Vol. 21. P. e00806. DOI 10.1016/j.idcr.2020.e00806.
7. Gotye S. V., Revishvili A. Sh., Pushkar D. Yu. et al. Ekstrennaia khirurgicheskaiia pomoshch v usloviakh COVID-19 : Methodological Guidelines. Moscow, 2020. 14 p. (In Russian).
8. Xu H., Zhong L., Deng J. et al. High Expression of ACE2 Receptor of 2019-nCoV on the Epithelial Cells of Oral Mucosa. Int J Oral Sci. 2020. Vol. 12. P. 8. DOI 10.1038/s41368-020-0074-x.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**А. А. Гаус** – доктор медицинских наук, профессор, врач-рентгенолог.

**Н. В. Климова** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая рентгеновским отделением.

**Т. В. Ивлиукова** – заведующий рентгеновским отделением.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**A. A. Gaus** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Radiologist.

**N. V. Klimova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the X-Ray Department.

**T. V. Ivlyukova** – Head of the X-Ray Department.

Научная статья

УДК 616.329-007.43-073.75

DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-24-28

## РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

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 Минздрава Республики Татарстан им. профессора М.З. Сигала, Казань, Россия

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

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

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

**Аннотация.** Цель – анализ возможностей классических рентгеноскопии и рентгенографии в выявлении грыж пищеводного отверстия диафрагмы и их осложнений. Выполнены рентгеноскопия и рентгенография 147 пациентам с хиатальными грыжами. Для выявления фиксированных грыж исследование начинали с изучения состояния заднего средостения. Затем проводили исследование пищевода и желудка с бариевой взвесью. Выявлены аксиальные грыжи у 142 (96,6 %) пациентов, из них нефиксированные (перемещающиеся) грыжи пищеводного отверстия диафрагмы – у 97 (68,3 %) обследованных. Фиксированные грыжи с рубцовым укорочением пищевода наблюдали у 45 (31,7 %) пациентов. У 23 (16,2 %) пациентов аксиальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы сочетались с раком пищевода у 11 (7,7 %) или желудка – у 12 (8,5 %) больных. У 103 (70 %) пациентов грыжи сопровождались желудочно-пищеводным рефлюксом и эзофагитом, у 89 (60,5 %) также эзофагоспазмом. Осложнения грыж пищеводного отверстия диафрагмы были безусловным показанием к операции.

**Ключевые слова:** рентгеноскопия, аксиальные грыжи, параэзофагеальные грыжи, антральная грыжа, заворот желудка

**Шифр специальности:** 3.1.25. Лучевая диагностика.

**Для цитирования:** Абдулхакова Д. А., Абдулхаков Р. А. Рентгенологические наблюдения грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 24–28. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-24-28.

Original article

## X-RAY OBSERVATIONS OF HIATAL HERNIAS

Daniya A. Abdulkhakova<sup>1✉</sup>, Rustam A. Abdulkhakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal, Kazan, Russia

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

<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>

**Abstract.** The study aims to discuss the possibilities of standard fluoroscopy and radiography in diagnosing a hiatal hernia and its complications. Fluoroscopy and radiography were performed on 147 patients with hiatal hernias. At first, the posterior mediastinum was examined to detect fixed hiatal hernias. Then, a barium swallow test was performed. 142 (96.6 %) patients were diagnosed with sliding hiatal hernias, with 97 (68.3 %) patients having non-fixed hiatal hernias. Fixed hernias with cicatricial shortening of the esophagus were observed in 45 (31.7 %) patients. 23 (16.2 %) patients had axial hiatal hernias and concomitant esophageal cancer in 11 (7.7 %) patients or gastric cancer – in 12 (8.5 %) patients. In 103 (70 %) patients, hiatal hernias were associated with gastroesophageal reflux and esophagitis, and additionally with esophagospasm in 89 (60.5 %) patients. Patients with complications of hiatal hernias required surgery.

**Keywords:** fluoroscopy, sliding hernias, paraesophageal hernias, antral hernia, gastric volvulus

**Code:** 3.1.25. Radiology.

**For citation:** Abdulkhakova D. A., Abdulkhakov R. A. X-Ray Observations of Hiatal Hernias. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 24–28. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-24-28.

## ВВЕДЕНИЕ

Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) – распространенное заболевание пищеварительного тракта [1, 2]. Основные причины развития ГПОД: слабость соединительной ткани (преимущественно у пожилых людей) и повышенное внутрибрюшное давление при метеоризме, переедании, запорах, ожирении, упорном сильном кашле и других факторах, вызывающих рефлюкс из желудка в пищевод [3], поэтому грыжа пищеводного отверстия диафрагмы рассматривается как один из факторов развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и требует внимательного обследования пациента [4, 5].

Основные клинические проявления ГПОД – симптомы, вызванные течением ГЭРБ: изжога, жгучие боли за грудиной по ходу пищевода, боли в области сердца, дисфагия, срыгивания. ГПОД может имитировать инфаркт миокарда, стенокардию [6]. Иногда встречается бессимптомное течение грыж.

Основными методами исследования для выявления заболевания являются рентгеноскопия и рентгенография желудочно-кишечного тракта [7–12] и эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). В настоящее время первой линией лечения ГПОД является изменение образа жизни и медикаментозная терапия [13]. Хирургическое лечение ГПОД показано при отсутствии эффективности медикаментозной терапии гастроэзофагеального рефлюкса или развитии его осложнений (язв, стриктур, цилиндроклеточной метаплазии пищевода, хронического ларингита, рецидивирующего отита и др.) [14], а также развитии неотложных состояний [15].

**Цель** – анализ возможностей классических рентгеноскопии и рентгенографии в выявлении грыж пищеводного отверстия диафрагмы и их осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено рентгенологическое исследование 147 пациентов с ГПОД. При осмотре пациента в вертикальном положении особое внимание обращали на область заднего средостения для выявления фиксированных грыж. Далее проводили исследование пищевода и желудка с бариевой взвесью в горизонтальном положении, и для диагностики фиксированных грыж – в вертикальном положении. Во всех случаях получено письменное согласие пациентов на оказание медицинской помощи.



Рис. 1. Рентгенограмма в вертикальном положении. Фиксированная аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В случае фиксированных ГПОД выявляли дополнительную полость в заднем средостении и в вертикальном положении пациента. В горизонтальном положении при исследовании с бариевой взвесью просили пациентов покашливать, натуживаться для повышения внутрибрюшного давления. При малых грыжах повышали внутрижелудочное давление применением двойного контрастирования.

При аксиальных грыжах кардия была над диафрагмой, в заднем средостении визуализировалась полость, заполненная контрастным веществом и сообщающаяся с частью желудка, расположенной под диафрагмой. В области пищеводно-желудочного перехода и над диафрагмой визуализировались складки слизистой желудка. У 103 (70%) пациентов выявлялась регургитация содержимого в пищевод, что приводило к развитию эзофагита. Наблюдала расширенные, нечеткие складки слизистой оболочки, местами рельеф был сглажен. При фиксированных грыжах эти симптомы выявлялись и в вертикальном расположении (рис. 1).

Выявлены аксиальные грыжи у 142 (96,6%) пациентов, нефиксированные (перемещающиеся) ГПОД – у 97 (68,3%) обследуемых, а у троих ГПОД сочетались со смещением пищевода расширенной и уплотненной нисходящей аортой. Фиксированные грыжи с рубцовым укорочением пищевода наблюдали у 45 (31,7%), у двух – симптомы инвагинации, еще у двух пациентов на фоне рубцового сужения пищевода выявлены изъязвления, подтвержденные ЭГДС. В двух случаях наблюдали сочетание фиксированной аксиальной ГПОД и пищевода Баррета, подтвержденных ЭГДС (рис. 2).

У 23 (16,2%) пациентов аксиальные ГПОД сочетались с раком пищевода у 11 (7,7%) или желудка – у 12 (8,5%) (рис. 3).

Параэзофагеальные грыжи (все фиксированные) выявлены при исследовании у 5 (3,4%), антральная ГПОД в сочетании с заворотом желудка – у одного пациента. У 103 (70%) исследуемых грыжи сопровождались желудочно-пищеводным рефлюксом и эзофагитом, у 89 (60,5%) – и эзофагоспазмом.

Длительно текущий эзофагит приводил к развитию короткого пищевода и фиксированной ГПОД. У двух пациентов в суженном отделе определялись язвенные «ниши» (рис. 4).



Рис. 2. Фиксированная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Пищевод Баррета

У двух пациентов выявлена тотальная ГПОД с заворотом желудка (рис. 5), еще у двух – картина инвагинации (рис. 6).

У трех пациентов наблюдали сочетание аксиальных грыж с девиацией пищевода, смещенного вперед и влево расширенной и уплотненной нисходящей аортой. Контуры его были неровными за счет эзофагоспазма. При исследовании пациента в горизонтальном положении кардия и часть свода желудка перемещались в заднее средостение (рис. 7).

При параэзофагеальных грыжах пищевод и кардия были расположены обычно. Часть свода желудка выходила в заднее средостение и располагалась рядом с пищеводом. В наших наблюдениях встречались

преимущественно фундальные параэзофагеальные ГПОД. При контрастировании – часть желудка в заднем средостении (рис. 8).

У обследуемого 63 лет наблюдали антральную ГПОД в сочетании с заворотом желудка (рис. 9): при рентгенологическом исследовании пищевод свободно проходим; складки слизистой его утолщены, нечеткие; на фоне утолщенных складок – «депо» бария, возможно, за счет эрозий. Кардия и верхний отдел желудка расположены внизу, антральный отдел – наверху, над диафрагмой. Тело желудка в средней трети сужено. Эвакуация из желудка замедлена. Рентгенологически: антральная ГПОД, комбинированный заворот желудка.



Рис. 3. Сочетание аксиальной грыжи и эндофитного рака пищевода

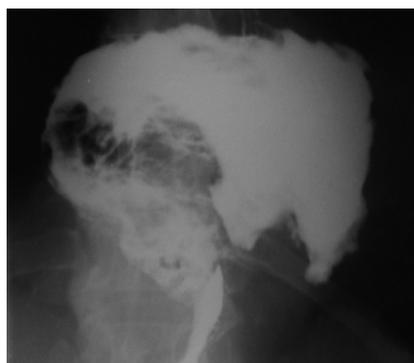


Рис. 5. Тотальная фиксированная грыжа в сочетании с заворотом желудка



Рис. 7. Аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эзофагоспазм

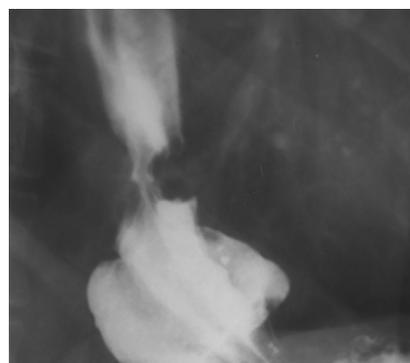


Рис. 4. Фиксированная аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. В дистальном отделе пищевода «ниша» за счет изъязвления

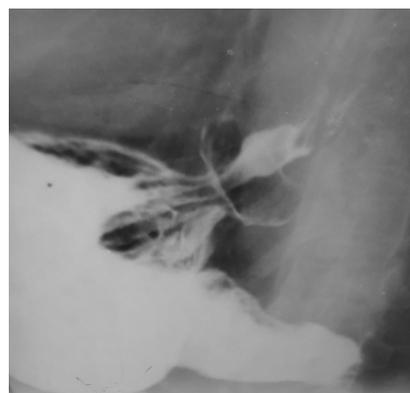


Рис. 6. Инвагинация пищевода в желудок

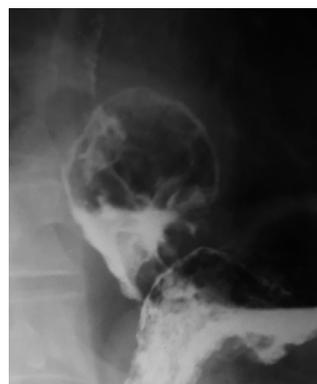


Рис. 8. Рентгенограмма пищевода и желудка в вертикальном положении пациента в условиях двойного контрастирования. Параэзофагеальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

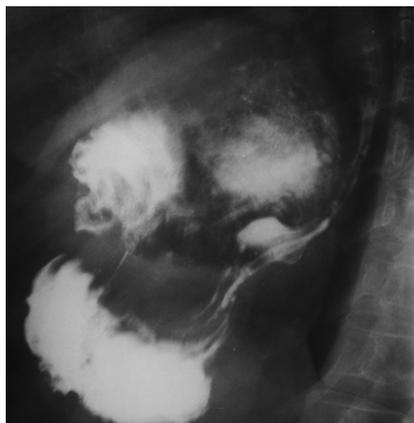


Рис. 9. Антральная грыжа  
пищеводного отверстия диафрагмы.  
Заворот желудка

Видеогастродуоденоскопия: пищевод свободно проходим. Слизистая в нижней трети отечна, гиперемирована. От уровня 34 см на стенках – плоские линейные эрозии до 0,5 см. Кардиальный жом зияет. Желудок до нижней трети тела находится проксимальнее хиатального отверстия диафрагмы. Желудок деформирован по типу «песочных часов» за счет хиатального отверстия диафрагмы. В просвете желудка – пища. Создается впечатление о дислокации области привратника выше хиатального отверстия диафрагмы. Привратник дислоцирован, подтянут вверх. Гастроскопом достичь привратника не удастся. Заключение: эндоскопические признаки ГПОД, рефлюкс-эзофагит.

Осложнения ГПОД были безусловным показанием к операции, и все пациенты с осложнениями грыж пищеводного отверстия диафрагмы, с фиксированными параэзофагеальными грыжами, с гигантскими

грыжами, а также при сочетании с раком пищевода и желудка были прооперированы. При осложненных ГПОД применяли прокинетика, ингибиторы протонной помпы, бужирование пищевода, оперативное лечение. Проводилась преимущественно антирефлюксная фундопликация по Ниссену – Розетти и Ниссену. Вид оперативного вмешательства при раке пищевода и желудка зависел от локализации и распространенности опухоли.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное рентгенологическое исследование с соблюдением алгоритма исследования пищевода и желудка при подозрении на ГПОД дало возможность выявить характерные симптомы заболевания, изучить функцию пищеводно-желудочного перехода, наличие осложнений и показаний к оперативному вмешательству. Хирургическое лечение пациентов ГПОД проводилось при неэффективности медикаментозной терапии гастроэзофагеального рефлюкса, развитии его осложнений (язв, стриктур, цилиндроклеточной метаплазии пищевода), инвагинации, при грыжах больших размеров, фиксированных параэзофагеальных грыжах, а также при сочетании ГПОД с заворотом желудка. При осложненных ГПОД применяли прокинетика, ингибиторы протонной помпы, бужирование пищевода, оперативное лечение. Проводилась преимущественно антирефлюксная фундопликация по Ниссену – Розетти и Ниссену. Вид оперативного вмешательства при раке пищевода и желудка зависел от локализации и распространенности опухоли.

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

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

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Yu H.-X., Han C.-S., Xue J.-R., Han Z.-F., Xin H. Esophageal Hiatal Hernia: Risk, Diagnosis and Management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 12, No. 4. P. 319–329. DOI 10.1080/17474124.2018.1441711.
2. Семенякин И. В., Дибиров М. Д., Ерин С. А. и др. Клинико-инструментальные особенности диагностики грыж пищеводного отверстия диафрагмы // *Моск. хирург. журн.* 2017. № 2. С. 30–33.
3. Chan K. J., Smithers B. M., Hii M. W. Giant Hiatus Hernia and Association with Gastro-Oesophageal Reflux: A Review. *J Clin Gastroenterol Treat.* 2017. Vol. 3, No. 2. P. 045. DOI 10.23937/2469-584X/1510045.
4. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. и др. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Терапевт. архив.* 2018. Т. 90, № 8. С. 4–12.
5. Шавкута Г. И., Черкасов М. Ф., Пахомова В. М. и др. Желудок в грудной клетке, или что известно о гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы // *Южно-Рос. журн. терапевт. практики.* 2021. Т. 2, № 1. С. 115–120. DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-115-120.
6. Губергриц Н. Б., Ключков А. Е., Лукашевич Г. М. и др. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: патогенез, особенности клиники и лечение // *Мед. алфавит.* 2017. Т. 40, № 4. С. 43–49.
7. Антонович В. Б. Рентгенодиагностика заболеваний пищевода, желудка, кишечника : рук. для врачей. М. : Медицина, 1987. 396 с.
8. Каган Е. М. Рентгенодиагностика заболеваний пищевода : моногр. М. : Медицина, 1968. 228 с.
9. Тамулевичюте Д. И. Болезни пищевода и кардии. М. : Медицина, 1986. 224 с.

#### REFERENCES

1. Yu H.-X., Han C.-S., Xue J.-R., Han Z.-F., Xin H. Esophageal Hiatal Hernia: Risk, Diagnosis and Management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 12, No. 4. P. 319–329. DOI 10.1080/17474124.2018.1441711.
2. Semenyakin I. V., Dibirov M. D., Erin S. A. et al. Kliniko-instrumentalnye osobennosti diagnostiki gryzh pishchevodnogo otverstia diafragmy. *Moscow Surgical Journal.* 2017. No. 2. P. 30–33. (In Russian).
3. Chan K. J., Smithers B. M., Hii M. W. Giant Hiatus Hernia and Association with Gastro-Oesophageal Reflux: A Review. *J Clin Gastroenterol Treat.* 2017. Vol. 3, No. 2. P. 045. DOI 10.23937/2469-584X/1510045.
4. Ivashkin V. T., Maev I. V., Trukhmanov A. S. et al. Modern Achievements in the Diagnosis and Treatment of the Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Terapevt. arkhiv.* 2018. Vol. 90, No. 8. P. 4–12. (In Russian).
5. Shavkuta G. I., Cherkasov M. F., Pakhomova V. M. et al. Stomach in the Chest or What We Know about Giant Hiatal Hernias. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021. Vol. 2, No. 1. P. 115–120. DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-115-120. (In Russian).
6. Gubergrits N. B., Klochkov A. E., Lukashevich G. M. et al. Diaphragmatic Hernia: Pathogenesis, Clinical Peculiarities and Treatment. *Medical Alphabet.* 2017. Vol. 40, No. 4. P. 43–49. (In Russian).
7. Antonovich V. B. Rentgenodiagnostika zaboolevanii pishchevoda, zheludka, kishchecnika : Guidelines for Medical Officers. Moscow : Meditsina, 1987. 396 p. (In Russian).
8. Kagan E. M. Rentgenodiagnostika zaboolevanii pishchevoda : Monograph. Moscow : Meditsina, 1968. 228 p. (In Russian).
9. Tamulevichyute D. I. Bolezni pishchevoda i kardii. Moscow : Meditsina, 1986. 224 p. (In Russian).

10. Кармазановский Г. Г. Лучевая диагностика и терапия в гастроэнтерологии : национал. рук. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 920 с.
11. Максакова Е. А. Возможности рентгеноскопии с использованием сульфата бария в диагностике аксиальных грыж пищеводного отдела диафрагмы // Бюл. мед. интернет-конф. 2014. Т. 4, № 11. С. 1212.
12. Siegal S. R., Dolan J. P., Hunter J. G. Modern Diagnosis and Treatment of Hiatal Hernias. *Langenbecks Arch Surg.* 2017. Vol. 402, No. 8. P. 1145–1151. DOI 10.1007/s00423-017-1606-5.
13. Топаков Е. В., Ооржак О. В., Загорская А. И. и др. Опыт лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Медицина в Кузбассе. 2020. № 2. С. 57–62.
14. Бечвая Г. Т., Ахматов А. М., Василевский Д. И. и др. Причины неудач хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Педиатр. 2020. Т. 11, № 2. С. 67–72. DOI 10.17816/PED11267-72.
15. Зубарев П. Н., Онницев И. Е., Хохлов А. В. Опыт лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Изв. Рос. воен.-мед. акад. 2020. № 3. С. 32–39. DOI 10.17816/rmmar64955.
10. Karmazanovsky G. G. Luchevaia diagnostika i terapiia v gastroenterologii : National Guidelines. Moscow : GEOTAR-Media, 2014. 920 p. (In Russian).
11. Maksakova E. A. Vozmozhnosti rentgenoskopii s ispolzovaniem sulfata barii v diagnostike aksialnykh gryzh pishchevodnogo otdela diafragmy. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2014. Vol. 4, No. 11. P. 1212. (In Russian).
12. Siegal S. R., Dolan J. P., Hunter J. G. Modern Diagnosis and Treatment of Hiatal Hernias. *Langenbecks Arch Surg.* 2017. Vol. 402, No. 8. P. 1145–1151. DOI 10.1007/s00423-017-1606-5.
13. Topakov E. V., Oorzhak O. V., Zagorskaya A. I. et al. Experience in the Treatment of Diaphragmatic Hernia. *Medicine in Kuzbass.* 2020. No. 2. P. 57–62. (In Russian).
14. Bechvaya G. T., Akhmatov A. M., Vasilevsky D. I. et al. Causes of Unsuccessful Surgical Treatment of Hiatal Hernia. *Pediatrician.* 2020. Vol. 11, No. 2. P. 67–72. DOI 10.17816/PED11267-72. (In Russian).
15. Zubarev P. N., Onnitsev I. E., Khokhlov A. V. Experience in Treatment of Diaphragm Hernias. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2020. No. 3. P. 32–39. DOI 10.17816/rmmar64955. (In Russian).

**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.

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОБОДОЧНОЙ И ПРЯМОЙ КИШКЕ

Андрей Яношевич Ильканич<sup>1</sup>, Владимир Васильевич Дарвин<sup>2</sup>,  
Юрий Сергеевич Воронин<sup>3</sup>✉

<sup>1,2,3</sup>Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

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

<sup>1</sup>aillkanich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2293-136X>

<sup>2</sup>e.suhojckova2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1121-9636>

<sup>3</sup>ysvoronin2402@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0003-1948-5506>

**Аннотация.** Цель – оценка результатов хирургического лечения пациентов с патологией ободочной и прямой кишки по программе ускоренного восстановления. Проведен ретроспективный одноцентровой нерандомизированный анализ результатов лечения 122 пациентов, перенесших плановые и экстренные вмешательства на ободочной и прямой кишке: 66 (54,1 %) пролеченных в 2020–2021 гг. пациентов основной группы с ведением в периоперационном периоде по программе ускоренного восстановления; 56 (45,9 %) пациентов контрольной группы, пролеченных в 2012–2015 гг. традиционным методом. Основными критериями сравнения эффективности стали сроки восстановления функциональной активности кишечника после операции – время появления перистальтики, сроки отхождения газов и первого самостоятельного стула, количество и характер осложнений, а также длительность пребывания пациентов в стационаре. Применение в клинической практике разработанного протокола ускоренного восстановления пациентов после вмешательств на ободочной и прямой кишке достоверно позволило ускорить восстановление моторно-эвакуаторной функции кишечника, сократить число и тяжесть послеоперационных осложнений с 30,4 до 9,1 %, что привело к уменьшению длительности пребывания пациентов в круглосуточном стационаре с 16,3 ± 9,4 до 9,4 ± 4,2 дней.

**Ключевые слова:** программа ускоренного восстановления, ободочная кишка, хирургия, fast track, протокол  
**Шифр специальности:** 3.1.9. Хирургия.

**Для цитирования:** Ильканич А. Я., Дарвин В. В., Воронин Ю. С. Применение программы ускоренного восстановления у пациентов после вмешательств на ободочной и прямой кишке // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 29–34. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-29-34.

Original article

## ENHANCED RECOVERY PROGRAM FOR PATIENTS AFTER COLONIC AND RECTAL SURGERY

Andrey Ya. Ilkanich<sup>1</sup>, Vladimir V. Darvin<sup>2</sup>, Yuri S. Voronin<sup>3</sup>✉

<sup>1,2,3</sup>Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

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

<sup>1</sup>aillkanich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2293-136X>

<sup>2</sup>e.suhojckova2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1121-9636>

<sup>3</sup>ysvoronin2402@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0003-1948-5506>

**Abstract.** The study aims to improve the outcomes of surgical treatment for patients with colon and rectum pathology by using an enhanced recovery program. A retrospective, single-center, non-randomized analysis of the treatment results of 122 patients who underwent elective and emergency colon and rectal surgery was carried out. Patients were divided into two groups: the main group, which included 66 (54.1 %) patients who underwent enhanced recovery program-based surgery in 2020–2021, and the control group, which included 56 (45.9 %) patients who underwent conventional surgery in 2012–2015. The main criteria for comparing the performance were the post-surgery recovery time of the intestines' functional activity, particularly the time of the peristalsis appearance, the gases output, and the first stool, the number and type of complications, as well as the duration of in-patient

treatment. Clinical practice demonstrated significant improvements when using the enhanced recovery protocol for patients after colon and rectal surgeries: accelerated recovery of the intestines' motor-evacuation function, reduction of the number and severity of post-surgical complications from 30.4% to 9.1%, resulting in a faster in-patient recovery from  $16.3 \pm 9.4$  to  $9.4 \pm 4.2$  days.

**Keywords:** enhanced recovery program, colon, surgery, fast track, protocol

**Code:** 3.1.9. Surgery.

**For citation:** Ilkanich A. Ya., Darvin V. V., Voronin Yu. S. Enhanced Recovery Program for Patients after Colonic and Rectal Surgery. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 29–34. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-29-34.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным практического руководства по хирургической безопасности, опубликованного Всемирной организацией здравоохранения, в 2004 г. в мире было выполнено около 234 млн хирургических вмешательств [1].

Колоректальная хирургия занимает одно из первых мест по количеству операций, проводимых ежегодно, доля операций на толстой кишке достигает 24,3–26,8% от их числа [2].

По данным A. Berkel и соавт., в 2015 г. количество операций возросло на 33,6% и составило 312,9 млн [3]. При этом частота осложнений различной степени тяжести составляет от 3 до 27,8%. Показатели стойкой нетрудоспособности и смертности варьируют от 0,4–0,8% до 5–10% при осложненном течении послеоперационного периода [1–3].

Частота осложнений является ключевым параметром в оценке любой медицинской процедуры, поэтому с середины XX в. в зарубежной и отечественной научной литературе стали появляться публикации, посвященные поиску и оценке факторов риска развития периоперационных осложнений [4]. В 1995 г. профессор копенгагенского университета Н. Kehlet доложил об успешном применении сочетания лапароскопических вмешательств, комбинированной эндотрахеальной и эпидуральной анестезии, ранней нутритивной поддержки и активизации больных пожилого возраста [5]. Эта идея получила активное развитие и спустя два десятилетия оформилась в протоколы международных сообществ Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) и Fast Track, клинические рекомендации российского Междисциплинарного научного хирургического общества «Фаст Трак» [6–10]. Результаты российских и зарубежных клинических исследований демонстрируют преимущества использования элементов мультимодального подхода в виде минимизации проявлений операционно-анестезиологического стресса, снижения риска послеоперационных осложнений, сокращения длительности пребывания больных в стационаре [6–11].

**Цель** – оценка улучшения результатов хирургического лечения пациентов с патологией ободочной и прямой кишки за счет внедрения программы ускоренного восстановления.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный одноцентровой нерандомизированный анализ результатов лечения 122 пациентов, перенесших плановые и экстренные вмешательства на ободочной и прямой кишке. Исследование выполнено на базе хирургического и колопроктологического отделений Сургутской окружной клинической больницы (СОКБ) в период 2012–2021 гг.

Критериями включения пациентов в исследование были возраст старше 18 лет, добровольное согласие на проведение оперативного вмешательства на ободочной и прямой кишке в экстренном или плановом порядке, компенсированный или субкомпенсированный коморбидный фон. Критериями исключения стали необходимость вмешательства на тонкой кишке и лечение, требующее нескольких оперативных вмешательств в рамках одной госпитализации.

Программа ускоренного восстановления (ПУВ) пациентов после хирургических вмешательств на ободочной и прямой кишке внедрена в клиническую практику колопроктологического отделения СОКБ с 2016 г. Положения протокола ускоренного восстановления разделены на 3 периода:

- предоперационный – информирование пациента о предстоящей операции, антибиотикопрофилактика и профилактика тромбоэмболических осложнений, подготовка кишечника к оперативному вмешательству, нутритивная поддержка и общегигиенические мероприятия;

- интраоперационный – минимизация интраоперационной травмы путем применения видеоассистированных технологий, комбинированной анестезии, адекватный объем инфузии, снижения частоты использования дренирования брюшной полости как рутинной меры и трансанальная декомпрессия с целью снижения интралюминального давления после наложения межкишечного анастомоза;

- послеоперационный – отказ от длительной назогастральной интубации, адекватная анальгезия с минимизацией использования опиоидных анальгетиков и пролонгированием эпидуральной анестезии, ранняя нутритивная поддержка и активизация пациента, а также удаление мочевого катетера.

Для проверки сопоставимости основной и контрольной группы проведен статистический анализ по демографическим показателям, нозологическим формам и объему оперативного вмешательства. Для статистического анализа и сравнения полученных значений использовались критерии Колмогорова – Смирнова, критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона с поправкой на правдоподобие, U-критерий Манна – Уитни. Статистическая обработка выполнена при помощи табличного редактора Microsoft Excel 2013 и программы StatTech v.2.6.5 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно цели исследования пациенты были разделены на две группы: в основную группу были включены 66 (54,1%) человек, которым оперативное вмешательство выполнено в период 2020–2021 гг., их ведение в периоперационном периоде было ре-

гламентировано разработанной ПУВ. Контрольную группу составили 56 (45,9%) пациентов, пролеченных с 2012 по 2015 гг., их ведение было традиционным.

Первичными ключевыми точками исследования стали сроки восстановления функциональной активности кишечника после операции: время появления перистальтики, сроки отхождения газов и первого самостоятельного стула, а также количество и характер осложнений. Вторичной ключевой точкой стала длительность пребывания пациентов в стационаре. Для объективной оценки результатов лечения были унифицированы критерии выписки: нормализация функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде ежедневного самостоятельного стула, отсутствие тошноты, рвоты, гипертермии, а также значимых отклонений клинических и биохимических анализов крови и мочи.

В основной группе доля мужчин составила 24 (36,4%) человека, женщин – 42 (63,6%). В контрольной

группе преобладали лица женского пола – 33 (58,9%) человека, мужчин – 23 (41,1%). Основная и контрольная группы не имели статистически значимых различий по полу ( $\chi^2 = 0,283$ ,  $p = 0,595$  и  $\chi^2 = 0,284$ ,  $p = 0,529$ ). Средний возраст пациентов основной группы составил  $54,6 \pm 11,0$  лет, контрольной –  $54,0 \pm 11,6$  лет ( $p = 0,730$ ).

Структура заболеваний, послуживших причиной проведения хирургических вмешательств на ободочной и прямой кишке, представлена в табл. 1. Основной причиной оперативного вмешательства было наличие колостомы: в основной группе – у 38 (57,6%), в контрольной – у 30 (53,4%) пациентов. По поводу воспалительных заболеваний кишечника прооперированы по 2 пациента в каждой группе (3,0 и 3,6% соответственно). Статистически значимых различий в сравниваемых группах не выявлено.

Таблица 1

**Структура нозологических форм, послуживших причиной проведения хирургических вмешательств на ободочной и прямой кишке**

Критерий сравнения	Основная группа (n = 66), абс (%)	Контрольная группа (n = 56), абс (%)	$\chi^2$	p
Воспалительные заболевания кишечника	2 (3,0)	2 (3,6)	0,028	0,868
Дивертикулярная болезнь	4 (6,1)	6 (10,7)	0,872	0,351
Полипы толстой кишки	4 (6,1)	6 (10,7)	0,872	0,351
Рак ободочной кишки	8 (12,1)	4 (7,1)	0,866	0,353
Рак прямой кишки	10 (15,1)	8 (14,3)	0,018	0,804
Колостома	38 (57,6)	30 (53,6)	0,197	0,658

Наличие сопутствующих заболеваний выявлено у 63 (95,4%) пациентов основной и у 53 (94,6%) – контрольной группы ( $\chi^2 = 0,043$ ,  $p = 0,837$ ). Коморбидный фон включал заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной, мочевыделительной и дыхательной систем, а также патологию органов ЖКТ.

Объем оперативных вмешательств, окончившихся выведением стомы, определялся основным заболеванием, степенью распространенности процесса и соответствовал клиническим рекомендациям Ассоциации

колопроктологов России, Ассоциации онкологов России, рекомендациям The American Society of Colon and Rectal Surgeons и The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.

В основной группе было 50 (75,8%) плановых и 16 (24,2%) экстренных оперативных вмешательств, в контрольной – 19 (33,9%) экстренных и 37 (66,1%) плановых операций ( $\chi^2 = 1,387$ ,  $p = 0,239$ ). Структура заболеваний представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Структура оперативных вмешательств в основной и контрольной группах больных**

Критерий сравнения	Основная группа (n = 66), абс (%)	Контрольная группа (n = 56), абс (%)	$\chi^2$	p
Колэктомия	2 (3,0)	2 (3,6)	0,201	0,655
Сегментарная резекция толстой кишки	8 (12,1)	9 (16,1)	0,790	0,375
Правосторонняя гемиколэктомия	2 (3,0)	2 (3,6)	0,028	0,868
Левосторонняя гемиколэктомия	6 (9,1)	5 (8,8)	0,001	0,976
Обструктивная резекция	10 (15,1)	8 (14,3)	0,018	0,804
Закрытие колостомы	38 (57,6)	30 (53,6)	0,197	0,658

Таким образом, пациенты основной и контрольной групп сопоставимы по основным критериям, и проведение сравнительного анализа результатов лечения возможно.

Амбулаторно все пациенты были проконсультированы о деталях предстоящего оперативного вмешательства, подготовке к операции, ее технических аспектах, рисках возможного развития осложнений, концепции послеоперационного ведения больных.

Для подготовки кишечника в предоперационном периоде перорально у 90 (73,7%) пациентов использовали производные макрогола 4000. У 32 (26,3%) пациентов подготовка кишечника к вмешательству осуществлялась комбинированным препаратом «Фортранс» (Бофур Ипсен Индастри, Франция) на основе макрогола 3350 и аскорбиновой кислоты, 68 (55,7%) стомированным больным в предоперационном периоде выполнялась механическая подготовка отключенной культуры клизмами.

В качестве средств антибиотикопрофилактики внутривенно за 30 минут до операции 106 (87,0%) пациентам однократно вводили ингибитор-защищенный аминопенициллин (амоксциллин/клавулановая кислота, 1,2 г), 12 (9,8%) пациентам – ингибиторзащищенный цефалоспорин III поколения (цефоперазон/сульбактам, 1,5 г). При наличии в анамнезе у 4 (3,2%) пациентов аллергической реакции на бета-лактамы антибиотики использовалась комбинация из фторхинолона (ципрофлоксацин, 0,4 г) и производного нитроимидазола (метронидазол, 0,5 г).

Профилактика тромбоэмболических осложнений производилась согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Для оценки риска развития тромбоэмболии легочной артерии использовалась шкала Caprini. Сочетание эластической компрессии нижних конечностей и мероприятий по ранней активизации пациента применялось у всех 122 больных. У 106 (86,8%) пациентов с умеренным и высоким риском развития тромбоэмболических осложнений однократно подкожно использовался низкомолекулярный гепарин (НМГ) – эноксапарин натрия в дозе 0,02 г и 0,04 г.

Операционная травма приводит к развитию метаболического ответа с повышением уровня глюкозы, гормонов стресса, катехоламинов и медиаторов воспаления с последующим формированием инсулинорезистентности. С целью уменьшения негативных изменений гомеостаза в соответствии с разработанной ПУВ последний прием пищи перед операцией предполагается не позднее чем за 6 ч до операции. При этом за 2 ч до индукции в наркоз все пациенты основной группы принимали 200 мл 7%-го раствора декстрозы перорально.

Общегигиеническими мероприятиями, включенными в протокол fast track, были предоперационная подготовка кожи передней брюшной стенки в виде сбривания волос и мытья области операции с раствором 0,02%-го водного раствора хлоргексидина. Бритье машинкой для стрижки операционного поля потребовалось всем 47 (38,5%) мужчинам. Рандомизированные клинические исследования в пользу данного метода бритья свидетельствуют о меньшем количестве инфекции в области хирургического вме-

шательства в сравнении с использованием бритв и адгезивных средств.

В интраоперационном периоде с целью снижения интраоперационной травмы использовались видеоассистированные вмешательства: в основной группе выполнено 13 (19,6%), в контрольной группе – 4 (7,1%) ( $\chi^2 = 4,206$ ,  $p = 0,041$ ) операции. Такие результаты связаны с широким внедрением и освоением технологии операций.

Полагаясь на данные доказательной медицины, ПУВ предполагает отказ от рутинного применения назогастральной декомпрессии. С целью снижения риска развития осложнений со стороны дыхательной системы и верхних отделов ЖКТ назогастральный зонд у пациентов основной группы удалялся в операционной после выхода из наркоза и экстубации трахеи.

Для ранней активизации перистальтики кишечника, снижения операционной травмы и связанного с ней метаболического стресса применялись высокобелковые питательные смеси. Нутритивная поддержка начиналась через 5 ч после окончания оперативного вмешательства: больные получали 200 мл смеси «Фрезубин» (Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия) для парентерального питания и 500 мл воды в течение первых послеоперационных суток с целью стимуляции работы кишечника.

Объем интраоперационной инфузионной терапии определялся индивидуально для каждого пациента согласно рекомендациям по периоперационному ведению пациентов.

В качестве послеоперационной анальгетической терапии предпочтение отдавалось не производным тримеперидина, а пролонгированной эпидуральной анестезии через помпу с регулируемой скоростью введения 0,5%-го раствора ропивакаина (Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия).

Отказ от дренажей, мочевого катетера как компоненты протокола применяется с целью ускорения восстановления навыков самообслуживания и активизации пациента, а также уменьшения рисков развития инфекционных осложнений. Поэтому активизация больных основной группы проводилась со дня операции – им разрешали самостоятельно присаживаться в кровати.

При сравнительном анализе результатов лечения пациентов после оперативных вмешательств на ободочной и прямой кишке по всем первичным точкам исследования выявлены статистически значимые различия между пациентами основной и контрольной групп. Оценка восстановления функции кишечника выявила ускоренное появление перистальтики и более раннее появление первого самостоятельного стула у пациентов основной группы, время начала отхождения газов в группах достоверно не различалось (табл. 3).

Статистический анализ количества осложнений выявил различия и в количестве осложнений между группами пациентов, пролеченных по ПУВ и традиционным периоперационным подходом. Осложнения послеоперационного периода отмечены у 6 (9,1%) пациентов основной группы и у 17 (30,4%) пациентов – контрольной группы ( $\chi^2 = 9,150$ ,  $p = 0,003$ ). Структура развившихся хирургических осложнений по классификации Clavien–Dindo представлена в табл. 4. Летальных исходов в группах не отмечено.

## Восстановление функции кишечника в основной и контрольной группах пациентов

Критерий сравнения, ч	Основная группа (n = 66), Ме (Q1-Q3)	Контрольная группа (n = 56), Ме (Q1-Q3)	p
Перистальтика	17 (14; 20)	22 (20; 24)	0,034
Отхождение газов	22 (19; 24)	24 (22; 25)	0,816
Первый стул	72 (69; 75)	98 (90; 104)	0,028

Таблица 4

## Структура развившихся хирургических осложнений по классификации Clavien–Dindo в основной и контрольной группах пациентов

Класс тяжести	Основная группа (n = 66), абс (%)	Контрольная группа (n = 56), абс (%)	$\chi^2$	p
I	2 (3,0)	5 (8,8)	1,980	0,016
II	1 (1,5)	4 (7,1)	2,554	0,011
IIIb	2 (3,0)	4 (7,1)	1,142	0,02
IVa	0 (0,0)	1 (1,8)	1,188	0,276
IVb	1 (1,5)	3 (5,4)	1,410	0,023
Всего	6 (9,1)	17 (30,4)	9,150	0,003

Сравнительный анализ длительности госпитализации также выявил статистически значимые различия: пациенты основной группы находились в круглосуточном хирургическом стационаре в среднем  $9,4 \pm 4,2$  дня, в то время как средняя длительность госпитализации пациентов контрольной группы составила  $16,3 \pm 9,4$  койко-дней ( $U = 0,006$ ).

Таким образом, между пациентами, которые были пролечены по ПУВ после хирургических вмешательств и группой традиционной методики ведения выявлены статистически значимые различия по большинству критериев сравнения. Это подтверждает эффективность применения ПУВ у пациентов после оперативно-го лечения заболеваний ободочной и прямой кишки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение в клинической практике разработанного протокола ускоренного восстановления у паци-

ентов после вмешательств на ободочной и прямой кишке позволило уменьшить срок восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника и сократить число и тяжесть послеоперационных осложнений с 30,4 до 9,1 %. Это привело к уменьшению длительности пребывания пациентов в круглосуточном стационаре с  $16,3 \pm 9,4$  до  $9,4 \pm 4,2$  дней. Дальнейшим перспективным направлением развития исследования станет оценка экономической эффективности разработанной программы ускоренного восстановления.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Bhama A.R. Research Perspective on Enhanced Recovery after Surgery in Older Adults Undergoing Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Dis Colon Rectum*. 2021. Vol 64, No. 8. P. 1029. DOI 10.1097/DCR.0000000000002149.
- International Surgical Outcomes Study group. Global Patient Outcomes after Elective Surgery: Prospective Cohort Study in 27 Low-, Middle- and High-Income Countries. *Br J Anaesth*. 2016. Vol. 117, No. 5. P. 601–609. DOI 10.1093/bja/aew316.
- Berkel A.E. M., Bongers B.C., Kotte H. et. al. Effects of Community-based Exercise Prehabilitation for Patients Scheduled for Colorectal Surgery with High Risk for Postoperative Complications: Results of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2022. Vol. 275, No. 2. P. e299–e306. DOI 10.1097/SLA.0000000000004702.

## REFERENCES

- Bhama A.R. Research Perspective on Enhanced Recovery after Surgery in Older Adults Undergoing Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Dis Colon Rectum*. 2021. Vol 64, No. 8. P. 1029. DOI 10.1097/DCR.0000000000002149.
- International Surgical Outcomes Study group. Global Patient Outcomes after Elective Surgery: Prospective Cohort Study in 27 Low-, Middle- and High-Income Countries. *Br J Anaesth*. 2016. Vol. 117, No. 5. P. 601–609. DOI 10.1093/bja/aew316.
- Berkel A.E. M., Bongers B.C., Kotte H. et. al. Effects of Community-based Exercise Prehabilitation for Patients Scheduled for Colorectal Surgery with High Risk for Postoperative Complications: Results of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2022. Vol. 275, No. 2. P. e299–e306. DOI 10.1097/SLA.0000000000004702.

4. Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez J. M., Casans-Francés R. et al. Association between Use of Enhanced Recovery after Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes within Enhanced Recovery after Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surg.* 2019. Vol. 154, No. 8. P. 725–736. DOI 10.1001/jamasurg.2019.0995.
5. Ljungqvist O. Enhanced Recovery after Surgery-Knowing, Not Guessing. *JAMA Surg.* 2019. Vol. 154, No. 8. P. 736–737. DOI 10.1001/jamasurg.2019.1008.
6. Ачкасов С.И., Суругегин Е.С., Сушков О.И. и др. Результаты внедрения программы ускоренного выздоровления в колопроктологии // Колопроктология. 2018. № 2. С. 32–38.
7. Зитта Д.В., Субботин В.М., Бусырев Ю.Б. Использование протокола «fast track» у больных колоректальным раком старческого возраста // Колопроктология. 2016. № 1. С. 26–29.
8. Дарвин В.В., Ильканич А.Я., Воронин Ю.С. Внедрение программы ускоренного выздоровления (fast-track) при реконструктивно-восстановительных операциях у стомированных больных // Колопроктология. 2020. № 19. С. 67–72.
9. Лядов В.К., Кочатков А.В., Негардинов А.З. Влияние стандартизированного протокола ускоренного выздоровления на результаты радикальных резекций толстой кишки у больных старческого возраста // Колопроктология. 2017. № 3. С. 40–44.
10. Суругегин Е.С., Ачкасов С.И., Назаров И.В. и др. Экономическая эффективность программы ускоренного выздоровления пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки. Результаты рандомизированного клинического исследования // Колопроктология. 2022. № 21. С. 68–75.
11. Gustafsson U.O., Scott M.J., Hubner M. et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019. Vol. 43. P. 659–695.
4. Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez J. M., Casans-Francés R. et al. Association between Use of Enhanced Recovery after Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes within Enhanced Recovery after Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surg.* 2019. Vol. 154, No. 8. P. 725–736. DOI 10.1001/jamasurg.2019.0995.
5. Ljungqvist O. Enhanced Recovery after Surgery-Knowing, Not Guessing. *JAMA Surg.* 2019. Vol. 154, No. 8. P. 736–737. DOI 10.1001/jamasurg.2019.1008.
6. Achkasov S.I., Surovegin E.S., Sushkov O.I. et al. Results of the Implementation of the Enhanced Recovery Program in Coloproctology. *Koloproktologia.* 2018. No. 2. P. 32–38. (In Russian).
7. Zitta D.V., Subbotin V.M., Busyrev Yu.B. The Feasibility of Fast Track Protocol for Elderly Patients with Colorectal Cancer. *Koloproktologia.* 2016. No. 1. P. 26–29. (In Russian).
8. Darvin V.V., Ilkanich A.Yu., Voronin Yu.S. Implementation of Fast-Track Program for Stoma Reversal Procedures. *Koloproktologia.* 2020. No. 19. P. 67–72. (In Russian).
9. Lyadov V.K., Kochatkov A.V., Negardinov A.Z. Standardized Enhanced Recovery Protocol Improves Outcomes after Colorectal Resections in Elderly Patients. *Koloproktologia.* 2017. No. 3. P. 40–44. (In Russian).
10. Surovegin E.S., Achkasov S.I., Nazarov I.V. et al. Cost-Effectiveness of the Enhanced Recovery Program in Patients Undergoing Colon Surgery. Results of Randomized Clinical Trial. *Koloproktologia.* 2022. No. 21. P. 68–75. (In Russian).
11. Gustafsson U.O., Scott M.J., Hubner M. et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019. Vol. 43. P. 659–695.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****А. Я. Ильканич** – доктор медицинских наук, профессор.**В. В. Дарвин** – доктор медицинских наук, профессор.**Ю. С. Воронин** – кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****A. Ya. Ilkanich** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.**V. V. Darvin** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.**Yu. S. Voronin** – Candidate of Sciences (Medicine), Coloproctologist.

# ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЛОДА И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНИ ПЛАЦЕНТЫ У ПАЦИЕНТОК С РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Лариса Дмитриевна Белоцерковцева<sup>1</sup>, Татьяна Михайловна Васечко<sup>2</sup>,  
Инна Игоревна Мордовина<sup>3</sup>, Айгуль Зайнутдиновна Мурзаева<sup>4</sup>,  
Татьяна Александровна Синюкова<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>1,2,3,4</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>docvivatm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5617-9906>

<sup>3</sup>mar-mariot@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4415-7897>

<sup>4</sup>aigul3161@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2138-0682>

<sup>5</sup>proles@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6079-8841>

**Аннотация.** Цель – изучить особенности двигательной активности плода и типичные патоморфологические различия последов у женщин с ранней и поздней преэклампсией, проживающих в районах, приравненных к условиям Крайнего Севера (ХМАО-Югра). Проведен анализ 385 историй родов пациенток по группам (131 пациентки с ранним началом преэклампсии (до 34 недель), 144 пациенток – с поздним началом преэклампсии (после 34 недель) и 110 условно здоровых пациенток с физиологическим течением беременности), и анализ двигательной активности плода и морфологических исследований последов. У пациенток с ранней преэклампсией статистически значимо чаще выявлялось снижение двигательной активности плода при применении субъективных и объективных методов подсчета движений и чаще наблюдали нарушение созревания ворсин хориона, хорангиоз, инфаркты и псевдоинфаркты плаценты. При раннем и позднем начале преэклампсии преобладало восходящее инфицирование плаценты.

**Ключевые слова:** движения плода, плацента, преэклампсия, плод, беременность, гипертензивные расстройства, морфология

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

**Для цитирования:** Белоцерковцева Л. Д., Васечко Т. М., Мордовина И. И., Мурзаева А. З., Синюкова Т. А. Двигательная активность плода и морфологические особенности ткани плаценты у пациенток с ранней и поздней преэклампсией // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 35–41. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-35-41.

Original article

## FETAL MOTOR ACTIVITY AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF PLACENTAL TISSUE IN PATIENTS WITH EARLY AND LATE PREECLAMPSIA

Larisa D. Belotserkovtseva<sup>1</sup>, Tatyana M. Vasechko<sup>2</sup>,  
Inna I. Mordovina<sup>3</sup>, Aigul Z. Murzaeva<sup>4</sup>, Tatyana A. Sinyukova<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>1,2,3,4</sup>Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood Health Care, Surgut, Russia

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

<sup>2</sup>docvivatm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5617-9906>

<sup>3</sup>mar-mariot@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4415-7897>

<sup>4</sup>aigul3161@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2138-0682>

<sup>5</sup>proles@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6079-8841>

**Abstract.** The study aims to analyze the features of fetal motor activity and afterbirths' common pathomorphological differences in women with early and late preeclampsia living in areas equated to the conditions of the

Far North (Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra). The study examined 385 labor cases of patients who were classified as follows: 131 patients with early onset of preeclampsia (up to 34 weeks), 144 patients with late onset of preeclampsia (after 34 weeks), and 110 apparently healthy patients with the physiological course of pregnancy. The analysis of fetal motor activity and morphological studies of the afterbirths was carried out. When applying subjective and objective fetal movements counting methods, patients with early preeclampsia had statistically significantly lower fetal motor activity and more cases of chorionic villous maturation disorder, chorangiomas, myocardial infarctions, and placental pseudoinfarctions. Ascending infection of the placenta prevails in both early and late-onset preeclampsia.

**Keywords:** fetal movements, placenta, preeclampsia, fetus, pregnancy, hypertensive disorders, morphology

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

**For citation:** Belotserkovtseva L. D., Vasechko T. M., Mordovina I. I., Murzaeva A. Z., Sinyukova T. A. Fetal Motor Activity and Morphological Features of Placental Tissue in Patients with Early and Late Preeclampsia. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 35–41. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-35-41.

## ВВЕДЕНИЕ

Гипертензивные расстройства беременных возникают в 10% случаев и определяются Международным обществом по изучению гипертензии у беременных (The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP) как впервые возникшая гипертензия после 20 недель беременности [1]. Преэклампсия (ПЭ) является ведущим осложнением беременности, которое, по оценкам экспертов, затрагивает 4–5% беременностей во всем мире. Это заболевание влечет за собой рост материнской и внутриутробной заболеваемости и смертности. Преэклампсия служит причиной рождения недоношенного плода и приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний у матери в перспективе [2].

В научных исследованиях последних лет имеются доказательства в поддержку гипотезы существования двух клинических фенотипов ПЭ в зависимости от дебюта заболевания: с ранним (до 34 недель) и поздним началом (после 34 недель). В практике чаще встречается поздняя ПЭ, но при этом заболеваемость и смертность выше при ранней ПЭ.

За последние два десятилетия были достигнуты значительные успехи в области изучения ПЭ, хотя патогенез остается неясным. В настоящее время это заболевание можно рассматривать с точки зрения как плацентарной, так и материнской дисфункции. В формировании ПЭ вовлечены различные генетические, ангиогенные, структурные и метаболические механизмы, в том числе ремоделирование спиральных артерий, плацентарная оксигенация, окислительно-восстановительная и иммунная толерантность на границе между матерью и плодом, а также баланс ангиогенных и антиангиогенных факторов [3].

Считается, что ПЭ возникает в плаценте, и ее начальные стадии можно рассматривать как плацентарный синдром. Общие патологические находки в ПЭ плаценты включают атероз, склеротическое сужение артерий и артериол, отложение фибрина и инфаркты, которые все согласуются с плацентарной гипоперфузией и ишемией и, по-видимому, коррелируют с тяжестью ПЭ [4]. Кровоток материнской маточной артерии имеет решающее значение для поддержания внутриутробной среды, обеспечения нормальной функции плаценты и поддержки роста плода. Долгое время считалось, что неадекватная трансформация сосудистой сети матки матери является следствием первичной дефектной инвазии трофобласта и приводит к развитию ПЭ. Перфузия материнской маточной артерии на ран-

них сроках беременности тесно связана с функцией плаценты. Однако наблюдаемые изменения кровотока в материнских и маточных артериях до зачатия ставят под сомнение эту концепцию и позволяют предположить, что аномальная плацентарная перфузия может привести к повреждению трофобласта, а не наоборот [5]. Нормальное функционирование плаценты обеспечивает всем необходимым плод, а движения плода в утробе матери являются выражением благополучия плода. Снижение шевелений плода может наблюдаться при хроническом дистрессе плода, таком как ПЭ, артериальная гипертензия (АГ) при беременности и др. В связи с этим изучение морфологических изменений в последе и двигательные движения плода могут быть перспективными в понимании патогенеза ПЭ [6].

**Цель** – изучить особенности двигательной активности плода и типичные патоморфологические различия последов у женщин с физиологическим течением беременности и ранней и поздней преэклампсией, проживающих в районах, приравненных к условиям Крайнего Севера (Ханты-Мансийский автономный округ – Югра).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование было проведено на базе Сургутского окружного клинического центра охраны материнства и детства и одобрено комитетом по этике научных исследований при Сургутском государственном университете. Под термином «преэклампсия» понимали определение, принятое Комитетом по беременности и инфекционным заболеваниям FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics). Каждая пациентка заполняла информированное добровольное согласие. В исследование вошли 385 беременных в сроке гестации 22 нед. + 5 дн. – 41 нед. + 2 дн., которые были госпитализированы в отделение патологии беременности № 1, родоразрешенных с 2018 по 2020 гг.

Основная группа была разделена на 2 группы в зависимости от времени срока манифестации ПЭ: группа 1 – 131 пациентка с ранним началом ПЭ; группа 2 – 144 пациентки с поздним началом ПЭ. В контрольную группу вошли 110 условно здоровых пациенток без развития ПЭ.

Проведен анализ данных акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, течение настоящей беременности и родов, ее исходы в каждой группе. Двигательную активность плода оценивали объективными способами – с оценкой биофизическо-

го профиля (БФП) плода, результатов кардиотокографии (КТГ), и субъективным методом – ведением индивидуального дневника шевелений плода. За основу оценки дневников шевелений плода была взята методика «менее 10 движений в течение 2 часов».

Морфологическое исследование объединяло органомерию и обзорное гистологическое обследование последов и выполнялось по стандартизованной методике. Срезы фиксировали формалином, проводили спиртовую проводку и заливали парафином. Срезы готовили толщиной 3–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином с последующей микроскопией.

Критериями включения в основную группу были повышение артериального давления  $\geq 140/90$  мм рт. ст. и суточная протеинурия  $> 0,3$  г/л, впервые выявленные после 20-й недели гестации. Критериями исключения были наличие ВИЧ-инфекции, беременность после применения вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие.

Для определения статистической значимости между процентными долями двух выборок оценивали отношение шансов и доверительный интервал (95 %).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.3 (ООО «Статтех», Россия). Анализ качественных показателей проводили с использованием углового преобразования Фишера ( $\phi$ ), количественные показатели представлены в виде медианы (Me) 25 и 75-го перцентилей, для оценки их различий использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни, результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток в исследуемых группах был сопоставим и не имел статистически значимых различий: 30,0 (18,0; 41,0) лет, 29,0 (17,0; 43,0) лет и 27,0 (28,0; 35,0) соответственно ( $p > 0,05$ ). Длительность проживания в условиях, приравненных к Крайнему Северу, не имела в исследуемых группах статистически значимых различий.

В группе 1 с ранней ПЭ индекс массы тела до беременности (28,7 (21,2; 30,0)) был статистически значимо выше, чем в контрольной группе (23,4 (20,6; 26,8)) ( $p = 0,027$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Индекс массы тела до беременности у пациенток с преэклампсией и без нее

Категория	Группа 1 <sup>1</sup> n = 131	Группа 2 <sup>2</sup> n = 144	Контрольная группа <sup>3</sup> n = 110	p
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
Индекс массы тела	28,7 (21,2; 30,0)	25,8 (21,0; 27,5)	23,4 (20,6; 26,8)	0,027 <sup>1-3</sup> 0,06 <sup>2-3</sup>

Гестационный сахарный диабет (ГСД), ожирение, хроническую АГ статистически значимо чаще наблюдали в группах с ранним и поздним началом ПЭ, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Отягощенный акушерский анамнез (наличие замерших беременностей в анамнезе, самопроизвольных выкидышей, прерывание беременности, преждевременные роды, ПЭ в анамнезе и т. д.) статистически значимо чаще отмечался у пациенток группы 1 – 73 (55,7%) пациентки, по сравнению с группой 2 – 57 (39,5%) пациенток, и с контрольной группой – 41 (37,3%) пациентка ( $\phi = 2,7$ ;  $p < 0,01$ ; ОШ = 1,92; ДИ 95 % (1,2–3,1)).

Гемодинамические нарушения в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном кровотоках статистически значимо чаще диагностировались в группе 1 с ранней ПЭ ( $\phi = 5,24$ ;  $p < 0,01$ ; ОШ = 3,6; ДИ 95 % (2,2–5,9)) (рис. 1). В контрольной группе гемодинамических нарушений диагностировано не было.

Нарушение двигательной активности плода при определении БФП отмечено у 102 (77,9%) пациенток с ранней ПЭ и 32 (22,2%) пациенток с поздней ПЭ со статистически значимыми различиями ( $\phi = 9,77$ ;  $p < 0,01$ ; ОШ = 12,3; ДИ 95 % (6,9–21,8)). По анализу результатов КТГ сомнительный тип наблюдали в 95 (72,5%) случаях в группе 1 и в 39 (27,1%) – в группе 2 ( $\phi = 7,81$ ;  $p < 0,01$ ; ОШ = 7,1; ДИ 95 % (4,2–12,1)) со статистически значимыми различиями.

Анализ дневников шевелений плода показал, что в группе с ранней ПЭ статистически значимо чаще диагностировались случаи уменьшения шевелений

плода менее 5 за 2 часа (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что субъективная оценка движений плода не обладает достоверной информацией. Однако данную методику можно использовать совместно с другими методами оценивания движений плода для выбора способа и срока родоразрешения у беременных женщин с ранней и поздней ПЭ.

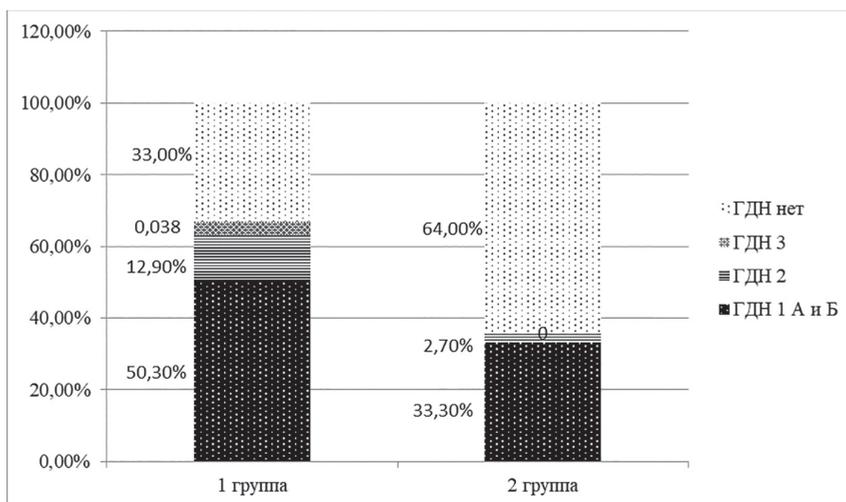
Анализ движений плода показал, что двигательная активность плода зависима от времени суток. В обеих группах с ПЭ наблюдали снижение двигательной активности в вечернее время, что подтверждается исследованиями В. F. Bradford и соавт. [7], которые демонстрируют четкую и значительную ассоциацию между движениями плода и временем суток – закономерность, характеризующуюся увеличением вероятности сильных движений плода в дневное время и вероятностью возникновения тихих движений в ночное время [7, 8].

Преимущественным методом родоразрешения пациенток было кесарево сечение. При этом в группе 1 с ранней ПЭ этот метод применялся у 131 пациентки и имел статистически значимое различие по сравнению со 105 (73,0%) пациентками группы 2 с поздней ПЭ ( $\phi = 3,973$ ;  $p < 0,01$ ; ОШ = 3,7; ДИ 95 % (1,8–7,4)).

Средний вес новорожденных составил 1240 г (780–2190) в группе 1 и был статистически значимо ниже, чем в группе 2 – 3114 г (1980–4270), и в контрольной группе – 3420 г (2890–4690) ( $p = 0,0123$ ). Составление новорожденных детей в исследуемых группах представлено в табл. 4.

**Структура соматической патологии у пациенток в зависимости от срока манифестации преэклампсии и без нее**

Категория	Группа 1 <sup>1</sup> n = 131	Группа 2 <sup>2</sup> n = 144	Контрольная группа <sup>3</sup> n = 110	p	ОШ (ДИ 95%)
	абс (%)				
Гестационный сахарный диабет	34 (35,9)	39 (27,1)	17 (15,5)	< 0,05 <sup>1-3</sup> < 0,05 <sup>2-3</sup>	1,9 (1,0–3,7) <sup>1-3</sup> 2,0 (1,1–3,8) <sup>2-3</sup>
Ожирение	64 (48,0)	71 (49,3)	23 (20,9)	< 0,001 <sup>1-3</sup> < 0,001 <sup>2-3</sup>	3,6 (2,0–6,4) <sup>1-3</sup> 3,7 (2,1–6,5) <sup>2-3</sup>
Анемия беременных	102 (77,9)	122 (84,7)	97 (88,2)	> 0,05 <sup>1-3</sup> > 0,05 <sup>2-3</sup>	0,5 (0,2–0,9) <sup>1-3</sup> 0,7 (0,4–1,6) <sup>2-3</sup>
Варикозное расширение вен нижних конечностей	16 (12,2)	20 (13,9)	12 (10,9)	> 0,05 <sup>1-3</sup> > 0,05 <sup>2-3</sup>	1,1 (0,5–2,5) <sup>1-3</sup> 1,3 (0,6–2,8) <sup>2-3</sup>
Заболевания щитовидной железы	37 (28,2)	39 (27,1)	27 (24,5)	> 0,05 <sup>1-3</sup> > 0,05 <sup>2-3</sup>	1,4 (0,8–2,5) <sup>1-3</sup> 1,3 (0,7–2,4) <sup>2-3</sup>
Хроническая артериальная гипертензия	32 (24,4)	44 (30,5)	7 (6,4)	< 0,001 <sup>1-3</sup> < 0,001 <sup>2-3</sup>	3,7 (1,6–8,9) <sup>1-3</sup> 5,4 (2,3–12,5) <sup>2-3</sup>



*Рис. 1. Структура гемодинамических нарушений в зависимости от времени срока манифестации преэклампсии*

Таблица 3

**Анализ дневников шевелений плода в исследуемых группах**

Категория	Группа 1 <sup>1</sup> n = 131	Группа 2 <sup>2</sup> n = 144	Контрольная группа <sup>3</sup> n = 110	p	ОШ (ДИ 95%)
	абс (%)				
Шевеления менее 5 за 2 ч	27 (20,6)	16 (11,1)	4 (3,6)	< 0,05 <sup>1-2</sup> < 0,001 <sup>1-3</sup> < 0,001 <sup>2-3</sup>	2,1 (1,1–4,1) <sup>1-2</sup> 6,9 (2,4–20,3) <sup>1-3</sup> 3,3 (1,1–10,2) <sup>2-3</sup>
Шевеления менее 10 за 2 ч	59 (45,0)	78 (54,2)	12 (10,9)	< 0,001 <sup>1-2</sup> < 0,001 <sup>1-3</sup> < 0,001 <sup>2-3</sup>	0,7 (0,4–1,1) <sup>1-2</sup> 6,7 (3,3–13,4) <sup>1-3</sup> 9,7 (4,9–19,1) <sup>2-3</sup>
Шевеления более 10 за 2 ч	45 (34,3)	50 (34,7)	94 (85,4)	> 0,05 <sup>1-2</sup> < 0,001 <sup>1-3</sup> < 0,001 <sup>2-3</sup>	0,9 (0,6–1,6) <sup>1-2</sup> 11,2 (5,9–1,3) <sup>1-3</sup> 11,0 (5,9–0,8) <sup>2-3</sup>

Состояние новорожденных детей

Категория	Группа 1 <sup>1</sup> n = 131	Группа 2 <sup>2</sup> n = 144	Контрольная группа <sup>3</sup> n = 110	p
	abc (%)			
Апгар < 7 на 1 минуте	17 (12,9)	14 (9,7)	0	> 0,05 <sup>1-2</sup>
pH	7,3 (7,1; 7,4)	7,1 (6,9; 7,3)	7,1 (7,0; 7,3)	< 0,001 <sup>1-2</sup> < 0,001 <sup>1-3</sup> > 0,05 <sup>2-3</sup>

Анализируя данные патогистологических исследований последов при ранней ПЭ, статистически чаще диагностировались морфологические признаки плацентарных нарушений ( $\varphi = 3,113$ ;  $p < 0,01$ ; ОШ 5,3; ДИ 95% 1,5–15,8). Также в группе 1 с ранней ПЭ в 1,9 раза чаще встречались признаки ангиоспатической формы плацентарных нарушений. Обращает на себя внимание, что признаки острой плацентарной недостаточности на фоне хронических плацентарных нарушений диагностировались только в группе 1 с ранней ПЭ (табл. 5).

В обеих группах с ПЭ с одинаковой частотой (в 71,2 и 71,4% случаев) диагностировались признаки инфицирования последов с преобладанием восходящего пути инфицирования (табл. 6), что указывает на особый вклад воспалительных процессов и нарушения иммунных реакций в организме женщины на развитие ПЭ. Требуется дальнейшее изучение ассоциации времени возникновения инфицирования (до или во время гестации) со сроками развития ПЭ. В контрольной группе признаков инфицирования последа выявлено не было.

Таблица 5

Формы плацентарных нарушений в группах с ранней и поздней преэклампсией

Категория	Группа 1 <sup>1</sup> n = 131	Группа 2 <sup>2</sup> n = 144	Контрольная группа <sup>3</sup> n = 110	p	ОШ (ДИ 95%)
	abc (%)				
Признаки плацентарных нарушений	128 (97,7)	128 (88,9)	102 (92,7)	< 0,01 <sup>1-2</sup> < 0,05 <sup>1-3</sup> > 0,05 <sup>2-3</sup>	5,3 (1,5–5,8) <sup>1-2</sup> 3,3 (0,8–12,3) <sup>1-3</sup> 0,6 (0,3–1,5) <sup>2-3</sup>
Хроническая плацентарная недостаточность, компенсация	63 (48,1)	68 (47,2)	100 (90,9)	> 0,05 <sup>1-2</sup> < 0,01 <sup>1-3</sup> < 0,01 <sup>2-3</sup>	1,0 (0,6–1,7) <sup>1-2</sup> 10,7 (5,1–22,5) <sup>1-3</sup> 11,2 (5,3–23,1) <sup>2-3</sup>
Хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсация	65 (49,6)	60 (41,7)	0	> 0,05 <sup>1-2</sup>	1,4 (0,9–2,2) <sup>1-2</sup>
Острая плацентарная недостаточность	18 (13,7)	0 (0)	0	-	-
Вторичная фетоплацентарная недостаточность на фоне инфицирования	2 (1,5)	2 (1,4)	0	> 0,05 <sup>1-2</sup>	1,0 (0,1–7,9) <sup>1-2</sup>
Компенсированное состояние плаценты	4 (3,1)	14 (9,7)	10 (9,1)	< 0,01 <sup>1-2</sup> < 0,05 <sup>1-3</sup> > 0,05 <sup>2-3</sup>	3,4 (1,1–10,7) <sup>1-2</sup> 3,2 (1,0–10,4) <sup>1-3</sup> 0,9 (0,4–2,2) <sup>2-3</sup>
Гипопластическая форма	16 (12,2)	14 (9,7)	8 (7,3)	> 0,05 <sup>1-2</sup> > 0,05 <sup>1-3</sup> > 0,05 <sup>2-3</sup>	1,3 (0,6–2,8) <sup>1-2</sup> 1,7 (0,7–4,3) <sup>1-3</sup> 1,4 (0,6–3,4) <sup>2-3</sup>
Гиперпластическая форма	16 (12,2)	27 (18,8)	70 (70,0)	> 0,05 <sup>1-2</sup> < 0,01 <sup>1-3</sup> < 0,01 <sup>2-3</sup>	0,6 (0,3–1,2) <sup>1-2</sup> 12,6 (6,6–24,1) <sup>1-3</sup> 7,6 (4,3–13,4) <sup>2-3</sup>
Ангиоспатическая форма	43 (32,8)	30 (20,8)	5 (4,5)	< 0,05 <sup>1-2</sup> < 0,01 <sup>1-3</sup> < 0,01 <sup>2-3</sup>	1,9 (1,1–3,2) <sup>1-2</sup> 10,3 (3,9–27,0) <sup>1-3</sup> 6,7 (2,5–17,9) <sup>2-3</sup>
Диспластическая форма	32 (24,4)	35 (24,3)	10 (9,1)	> 0,05 <sup>1-2</sup> < 0,01 <sup>1-3</sup> < 0,01 <sup>2-3</sup>	1,0 (0,6–1,7) <sup>1-2</sup> 3,2 (1,5–6,9) <sup>1-3</sup> 3,2 (1,5–6,8) <sup>2-3</sup>
Ишемическая форма	2 (1,5)	6 (4,2)	-	> 0,05 <sup>1-2</sup>	0,4 (0,1–1,8) <sup>1-2</sup>

## Пути и морфологические признаки инфицирования последов при ранней и поздней преэклампсии

Категория	Группа 1 n = 131	Группа 2 n = 144	ОШ (ДИ 95 %)
	абс (%)		
Восходящее инфицирование	63 (48,1)	74 (51,4)	0,9 (0,5–1,4)
Хориодецидуит	37 (28,2)	36 (25,0)	1,2 (0,7–2,0)
Децидуит	14 (10,7)	22 (15,3)	0,7 (0,3–1,4)
Мембранит	12 (9,2)	16 (11,1)	0,8 (0,4–1,8)
Плацентит	2 (1,5)	6 (4,2)	0,4 (0,1–1,8)
Хориоамнионит	40 (30,5)	32 (22,2)	1,3 (0,8–2,2)
Интервиллузит	52 (39,7)	48 (33,3)	1,4 (0,7–2,7)
Фунникулит	4 (3,0)	8 (5,5)	0,5 (0,2–1,8)
Флебит вены пуповины	0 (0)	4 (2,8)	0
Гематогенное инфицирование	6 (4,6)	12 (8,3)	0,5 (0,2–1,5)
Базальный децидуит	30 (22,9)	25 (17,4)	1,4 (0,8–2,6)
Виллузит	4 (3,0)	10 (6,9)	0,4 (0,1–1,4)
Фиброз стромы ворсин	38 (29,0)	27 (18,8)	1,8 (1,0–3,1)
Склероз	22 (16,8)	15 (10,4)	1,7 (0,9–3,5)
Фибринозно-десквамативный интервиллузит	0 (0)	2 (1,4)	0
Смешанное инфицирование	26 (19,8)	17 (11,8)	1,8 (0,9–3,6)

Изучая морфологию ворсин хориона, было выявлено, что развитие ранней ПЭ статистически значимо чаще сопровождается нарушением их созревания, облитерирующей ангиопатией, хорангиозом, плацен-

тарной гипертензией, тромбозом ворсин хориона, признаками маточно-плацентарной мальперфузии, а также инфарктами и псевдоинфарктами плаценты (табл. 7).

Таблица 7

## Морфология ворсин хориона при ранней и поздней преэклампсии

Категория	Группа 1 n = 131	Группа 2 n = 144	ОШ (ДИ 95 %)
	абс (%)		
Нарушение созревания ворсин хориона	49 (37,4)	27 (18,8)	2,6 (1,5–4,5)
Облитерирующая ангиопатия	28 (21,4)	18 (12,5)	1,9 (1,0–3,6)
Хорангиоз	42 (32,1)	16 (11,2)	3,7 (2,0–7,1)
Признаки внутриутробной гипоксия плода (меконифаги)	26 (19,8)	45 (31,3)	0,5 (0,3–0,9)
Плацентарная гипертензия	30 (22,9)	19 (13,1)	1,9 (1,0–3,7)
Инфаркты, псевдоинфаркты плаценты	29 (22,1 %)	11 (7,6 %)	3,4 (1,6–7,2)
Тромбоз ворсин хориона	52 (39,7)	35 (24,3)	2,1 (1,2–3,4)
Маточно-плацентарная мальперфузия	12 (9,2)	2 (1,4)	7,2 (1,6–32,6)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациенток с ранней преэклампсией гестационный сахарный диабет встречался чаще в 1,2 раза, повышенный индекс массы тела – чаще в 2,1 раза, «тест < 5 шевелений за 2 часа» – в 2 раза чаще, чем при поздней преэклампсии, и в 6 раз чаще, чем в контрольной группе.

По субъективному методу оценки движений плода нарушения двигательной активности плода в два раза

чаще диагностировались при ранней преэклампсии по сравнению с поздней манифестацией данной патологии, и в 12 раз чаще – по оценке биофизического профиля плода, что согласуется с современными литературными данными [9].

Обнаружена взаимосвязь нарушений двигательной активности плода с нарушениями показателей рН крови артерии пуповины новорожденного, низкой оценкой по Апгар у новорожденных от матерей, беременность

которых осложнилась преэклампсией. Гипотрофия плода при ранней преэклампсии встречалась в 5 раз чаще, чем при поздней (32,8% vs 6,3%), а респираторный дистресс-синдром – в 3 раза чаще (9,9% vs 2,7%). Оценка по шкале Апгар и pH крови артерии пуповины новорожденного в исследуемых группах не отличались.

При морфологическом исследовании плацент при ранней и поздней преэклампсии в 1,9 раз чаще, чем в контрольной группе, наблюдались признаки воспалительных изменений в последах (72,5% и 71,5% соответственно), возникновение аномалий плацентации на первом этапе, приводящие к иммунологическим нарушениям и возникновению воспалительных реакций в плаценте и организме матери на втором этапе, которые включают в себя эндотелиальную дисфункцию, материнскую гипертензию, протеинурию и другие нарушения, что согласуется с данными литературы о двухуровневом развитии преэклампсии [10].

Изучение сравнительных характеристик морфологии последов женщин с ранней и поздней

преэклампсией показало, что развитию ранней преэклампсии в 3,7 раза чаще предшествуют циркуляторные (хорангиоз, инфаркты, облитерирующая ангиопатия, тромбозы, мальперфузия) и в 2,6 раз чаще – инволютивно-дистрофические (нарушение созревания, псевдоинфаркты) изменения ворсин хориона.

Нормализация процессов ангиогенеза и иммунологических реакций материнского организма на догестационном, прегестационном и гестационном этапах позволит снизить риски развития ранней преэклампсии.

Использование контроля двигательной активности плода у пациенток с преэклампсией можно рассматривать как один из главных критериев в комплексной оценке показаний к методу и сроку родоразрешения.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Brown M. A., Magee L. A., Kenny L. C. et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018. Vol. 72, No. 1. P. 24–43.
2. Kuklina E. V., Ayala C., Callaghan W. M. Hypertensive Disorders and Severe Obstetric Morbidity in the United States. *Obstet Gynecol*. 2009. Vol. 113, No. 6. P. 1299–1306.
3. Phipps E. A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S. A. Pre-eclampsia: Pathogenesis, Novel Diagnostics and Therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019. Vol. 15, No. 5. P. 275–289.
4. Hecht J. L., Zsengeller Z. K., Spiel M., Karumanchi S. A., Rosen S. Revisiting Decidual Vasculopathy. *Placenta*. 2016. Vol. 42. P. 37–43.
5. Ridder A., Giorgione V., Khalil A., Thilaganathan B. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function. *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, No. 13. P. 3263.
6. Levy M., Kovo M., Barda G. et al. Reduced Fetal Movements at Term, Low-Risk Pregnancies: Is It Associated with Adverse Pregnancy Outcomes? Ten Years of Experience from a Single Tertiary Center. *Arch Gynecol Obstet*. 2020. Vol. 301. P. 987–993.
7. Bradford B. F., Cronin R. S., McKinlay C. J. D. et al. A Diurnal Fetal Movement Pattern: Findings from a Cross-Sectional Study of Maternally Perceived Fetal Movements in the Third Trimester of Pregnancy. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, No. 6. P. e0217583.
8. Gansburgskiy A. N., Yaltsev A. V. Structural Features of the Monohorial Placent of Single-Finger Fruits. *Blood Heart Circ*. 2018. Vol. 2, No. 2. P. 1–3. DOI 10.15761/BHC1000135.
9. Gansburgskiy A., Yaltsev A. V. Arteries of the Chorion of Pregnant Women with Arterial Hypertension. *Nurs Palliat Care*. 2018. Vol. 3, No. 1. P. 1–4. DOI 10.15761/NPC.1000177.
10. Staff A. C., Johnsen G. M., Dechend R., Redman C. W. G. Preeclampsia and Uteroplacental Acute Atherosclerosis: Immune and Inflammatory Factors. *J Reprod Immunol*. 2014. Vol. 101–102. P. 120–126.

## REFERENCES

1. Brown M. A., Magee L. A., Kenny L. C. et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018. Vol. 72, No. 1. P. 24–43.
2. Kuklina E. V., Ayala C., Callaghan W. M. Hypertensive Disorders and Severe Obstetric Morbidity in the United States. *Obstet Gynecol*. 2009. Vol. 113, No. 6. P. 1299–1306.
3. Phipps E. A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S. A. Pre-eclampsia: Pathogenesis, Novel Diagnostics and Therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019. Vol. 15, No. 5. P. 275–289.
4. Hecht J. L., Zsengeller Z. K., Spiel M., Karumanchi S. A., Rosen S. Revisiting Decidual Vasculopathy. *Placenta*. 2016. Vol. 42. P. 37–43.
5. Ridder A., Giorgione V., Khalil A., Thilaganathan B. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function. *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, No. 13. P. 3263.
6. Levy M., Kovo M., Barda G. et al. Reduced Fetal Movements at Term, Low-Risk Pregnancies: Is It Associated with Adverse Pregnancy Outcomes? Ten Years of Experience from a Single Tertiary Center. *Arch Gynecol Obstet*. 2020. Vol. 301. P. 987–993.
7. Bradford B. F., Cronin R. S., McKinlay C. J. D. et al. A Diurnal Fetal Movement Pattern: Findings from a Cross-Sectional Study of Maternally Perceived Fetal Movements in the Third Trimester of Pregnancy. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, No. 6. P. e0217583.
8. Gansburgskiy A. N., Yaltsev A. V. Structural Features of the Monohorial Placent of Single-Finger Fruits. *Blood Heart Circ*. 2018. Vol. 2, No. 2. P. 1–3. DOI 10.15761/BHC1000135.
9. Gansburgskiy A., Yaltsev A. V. Arteries of the Chorion of Pregnant Women with Arterial Hypertension. *Nurs Palliat Care*. 2018. Vol. 3, No. 1. P. 1–4. DOI 10.15761/NPC.1000177.
10. Staff A. C., Johnsen G. M., Dechend R., Redman C. W. G. Preeclampsia and Uteroplacental Acute Atherosclerosis: Immune and Inflammatory Factors. *J Reprod Immunol*. 2014. Vol. 101–102. P. 120–126.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

**Т. М. Васечко** – кандидат медицинских наук, доцент.

**И. И. Мордовина** – кандидат медицинских наук, доцент.

**А. З. Мурзаева** – преподаватель.

**Т. А. Синюкова** – научный сотрудник.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**T. M. Vasechko** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.

**I. I. Mordovina** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.

**A. Z. Murzaeva** – Lecturer.

**T. A. Sinyukova** – Researcher.

Научная статья

УДК 616-007-053.1-036.22

DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-42-46

# КОНЦЕПЦИЯ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА В ИЗУЧЕНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Ирина Владимировна Антонова<sup>1</sup>, Любовь Петровна Понкрашина<sup>2</sup>,  
Олег Владимирович Антонов<sup>3</sup>

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

<sup>1</sup>irinaantonova54@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2561-1874>

<sup>2</sup>pon-lp@mai.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4116-5034>

<sup>3</sup>antonovpdb@yandex, <https://orcid.org/0000-0002-5966-9417>

**Аннотация.** Цель – определить основные направления концепции комплексного клинического и эпидемиологического изучения пороков развития у детей на территории одного из центров химической промышленности Сибирского федерального округа для совершенствования многоуровневой программы их профилактики. Проведено комплексное ретроспективное аналитическое исследование результатов многолетнего мониторинга всех случаев пороков развития у детей и плодов на территории города Омска и анализ отечественной и зарубежной литературы по вопросам терминологии, классификации, эпидемиологии и профилактики широкого спектра врожденных пороков. Выявлены многочисленные аспекты мультидисциплинарной проблемы врожденных пороков развития – от вопросов терминологии, классификации и регистрации до отсутствия комплексных регионально-ориентированных и персонализированных стратегий их профилактики, предложены пути их решения. Особое внимание уделено первичной профилактике пороков развития и взаимодействию педиатров с врачами-генетиками, эпидемиологами и гигиенистами, а также педагогами детских образовательных учреждений.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития, дети, мониторинг, профилактика

**Шифр специальности:** 3.1.21. Педиатрия.

**Для цитирования:** Антонова И. В., Понкрашина Л. П., Антонов О. В. Концепция клинико-эпидемиологического подхода в изучении врожденных пороков развития // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 42–46. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-42-46.

Original article

## THE CONCEPT OF CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL APPROACH IN STUDYING CONGENITAL MALFORMATIONS

Irina V. Antonova<sup>1</sup>, Lyubov P. Ponkrashina<sup>2</sup>, Oleg V. Antonov<sup>3</sup>

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

<sup>1</sup>irinaantonova54@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2561-1874>

<sup>2</sup>pon-lp@mai.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4116-5034>

<sup>3</sup>antonovpdb@yandex, <https://orcid.org/0000-0002-5966-9417>

**Abstract.** The study aims to determine the main directions of the concept of a comprehensive clinical and epidemiological study of malformations in children living on the territory of one of the centers of the chemical industry of the Siberian Federal District in order to improve a multi-level program for their prevention. A comprehensive retrospective analytical study of the results of the Omsk long-term monitoring of all cases of malformations in children and fetuses was conducted, as well as an analysis of domestic and foreign literature on terminology, classification, epidemiology, and prevention of a wide range of congenital malformations. The analytical review revealed numerous aspects of the problem of congenital malformations, ranging from issues of terminology, classification, and registration to the lack of comprehensive, region-oriented, and personalized strategies for their prevention. The authors present the main aspects of the multidisciplinary problem of congenital malformations and offer solutions. The importance of primary prevention of malformations is emphasized, as is the interaction of pediatricians with geneticists, epidemiologists, hygienists, and teachers in children's educational institutions.

**Keywords:** congenital malformations, children, monitoring, prevention

**Code:** 3.1.21. Pediatrics.

**For citation:** Antonova I.V., Ponkrashina L.P., Antonov O.V. The Concept of Clinical and Epidemiological Approach in Studying Congenital Malformations. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 42–46. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-42-46.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема врожденных пороков развития (ВПР) у детей и плодов давно вышла за рамки педиатрической науки и практики среди отечественного и мирового медицинского сообщества и продолжает оставаться нерешенной [1, 2]. Актуальность их многовекторного изучения связана с ростом показателей рождаемости и инвалидизации детей с ВПР на популяционном уровне. Кроме того, рождение ребенка с ВПР приводит к тому, что как минимум один из работоспособных членов семьи «выпадает» из процесса общественного производства, не говоря о больших моральных и материальных проблемах [3].

Несмотря на развитие службы перинатальной помощи, реализацию вторичной профилактики рождения детей с ВПР – элиминацию плодов с дефектами развития, на территории г. Омска, было отмечено неравномерное увеличение по отдельным группам показателей частоты рождения детей с дефектами развития, дифференцированное по территориальному принципу [4, 5].

Одной из причин роста числа детей и плодов с дефектами развития является, вероятно, накопление в геноме человека и передача патологических мутаций потомству [6, 7], а также усиление роли экзогенных причин, связанных с действием на организм будущих родителей факторов внешней среды [8, 9].

**Цель** – определить основные направления концепции клинико-эпидемиологического изучения ВПР у детей и плодов на территории центра нефтепереработки и химической промышленности (г. Омск) для совершенствования на современном этапе многоуровневой программы их профилактики на популяционном и индивидуальном уровне.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования послужили источники отечественной и зарубежной литературы по вопросам терминологии, классификации, эпидемиологии и профилактики широкого спектра ВПР. Кроме того, проведено комплексное ретроспективное аналитическое исследование результатов непрерывного многолетнего мониторинга ВПР в г. Омске.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всесторонний анализ данных специальной литературы определил основные аспекты проблемы: от вопросов определения понятия и классификации ВПР до отсутствия программ их профилактики с учетом роста патологии в регионах с развитой химической и нефтеперерабатывающей промышленностью при условии неблагоприятных климатогеографических условий территории проживания населения и с учетом существующих возможностей системы организации медицинской помощи по профилактике ВПР [10–12].

Для полного учета, систематизации и корректного анализа показателя общей частоты всех ВПР у детей и плодов необходимо четкое понимание определения термина «врожденные пороки развития», дифференцированное от термина «врожденные аномалии». Так, аномалии развития (дисморфогенетические варианты, стигмы дисэмбриогенеза, малые аномалии развития) представляют собой отклонения от нормального строения органа. Однако, в отличие от ВПР, они не нарушают его функции и не требуют хирургической коррекции по медицинским показаниям. Определение, которое следует сформулировать с позиций авторов, может трактовать ВПР как стойкие морфофункциональные нарушения (отклонения от нормы), сопровождающиеся высоким риском инвалидизации и смертности от декомпенсации деятельности органов и систем организма, нарушением качества жизни пациента и его ближайшего окружения и необходимостью в хирургической коррекции.

Частота ВПР, так же, как и значения их общего показателя, на территориях наблюдения варьирует. Это, на наш взгляд, обусловлено выбором специалистами в ряде стран различного по возрасту контингента пациентов для включения в материалы исследования, возможностями ранней диагностики, а также разными классификациями по отдельным группам ВПР.

Несмотря на действующую Международную классификацию болезней и международные регистры ВПР, в публикациях представлены разные значения показателей общей частоты ВПР в связи с различным содержанием структуры учитываемых пороков. Как пороки авторы зачастую учитывают аномалии развития и вносят их в общую структуру ВПР. Кроме того, в некоторых случаях авторы учитывают ВПР только у госпитализированных детей или только пороки у детей, состоящих на учете у специалистов в детских поликлиниках и центрах, без учета аномальных мертворожденных младенцев и элиминированных плодов. Так, ряд пороков костно-мышечной системы, многие пороки сердца и магистральных сосудов определяют высокие показатели и ведущие позиции в структуре ВПР у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Однако коррекция и разные исходы этих пороков развития в последующие периоды детства будут вносить коррективы в значения общего показателя и структуру ВПР. Международные регистры, в частности EUROCAT, для наблюдения за патологией во времени и по территориальному принципу используют только группу пороков «обязательного учета и регистрации»: это 20 форм пороков развития и синдром Дауна. Модераторы регистров утверждают, что эти формы ВПР «легко выявляются в родильном доме» и имеют высокий уровень летальности, а показатель общей частоты ВПР определяется совокупностью числа случаев означенных вариантов для

учета патологии на территории наблюдения и во времени [13, 14]. В то же время, несмотря на универсальность подхода к учету так называемых «модельных форм», ограниченный выбор пороков развития для мониторинга ситуации не позволяет составить полное представление об эпидемиологических проявлениях значительно более широкого спектра ВПР у детей и плодов.

На территории г. Омска с 1956 г. сотрудниками кафедры педиатрии Омского государственного университета проводится непрерывный научный мониторинг ВПР у детей и плодов [15, 16]. Результаты клинико-эпидемиологического мониторинга врожденных и наследственных заболеваний, по сути, сформировали одно из научных направлений кафедры в целом и подтвердили значимость клинической эпидемиологии как универсальной науки. Особую важность мониторинговым исследованиям придает то обстоятельство, что г. Омск является крупнейшим в Сибирском федеральном округе центром химической и нефтеперерабатывающей промышленности. Проводится максимально полный учет и регистрация всех случаев пороков развития у живорожденных и мертворожденных детей и плодов. Источниками информации для мониторинга является первичная документация из всех медицинских организаций, где впервые был поставлен точный диагноз порока развития. Полученные сведения заносятся в специально разработанный автоматизированный регистр, который постоянно пополняется новыми данными. Разработанный регистр обеспечивает надежное хранение информации, исключая такие изъяны организации мониторинга, как возможность повторной регистрации случаев ВПР у одного и того же ребенка, невключение в базу данных случая ВПР у ребенка после коррекции врожденного дефекта или переезда пациента с ВПР в другой регион, отсутствие достоверной информации о количестве детей и плодов с ВПР.

Следует отметить, что использование только официальной статистической отчетности в ряде случаев потребовало от исследователей уточнения информации о детях с врожденными пороками, состоящих или снятых с диспансерного учета, и дополнительного обращения к первичным источникам информации в медицинские организации, что позволило выявлять всех детей с ВПР, следить за динамикой состояния каждого пациента с врожденным дефектом развития.

В связи с тем, что абсолютное большинство врожденных пороков имеет мультифакториальную этиологию, особенностями собственной модификации системы мониторинга является не только медико-статистический аспект в решении задачи по учету и регистрации ВПР у детей и плодов, но и комплексный анализ социально-гигиенических факторов, в частности уровня загрязнения окружающей среды тератогенными и мутагенными веществами в районах высокого риска рождения детей с ВПР; получение сведений о профессиональном маршруте родителей и фактическом проживании семьи на территории наблюдения.

В целом, результаты проводимого эпидемиологического мониторинга показали необходимость комплексного междисциплинарного подхода к изучению различных аспектов ВПР с учетом особенностей активных, но изменчивых во времени факторов риска патологии с учетом уникальных климатогео-

графических, производственных и иных особенностей региона.

Следует отметить, что показатель частоты ВПР у детей и плодов, его динамика и распределение по территориям наблюдения и во времени может стать важным инструментом: индикатором качества как первичной, так и высокотехнологичной специализированной медицинской помощи детям; важным элементом системы санитарно-гигиенического мониторинга, маркером экологического благополучия – показателем мутационного процесса для определения территорий экологического риска.

Снижению глобального бремени ВПР в значительной мере может способствовать глубокая интеграция научных исследований в области клинической эпидемиологии, эпигенетики и медицинской генетики не только через популяционно-ориентированные, но и персонализированные превентивные стратегии [17]. Только констатация значения показателей общей или специфических частот ВПР, их сравнительный анализ в регионах и во временном аспекте без перманентного анализа активных факторов риска, определяющих рост этих показателей, не сможет способствовать эффективному управлению патологией. На примере изучения ВПР у детей и плодов как на популяционном (эпидемиологические, гигиенические исследования), так и на индивидуальном, клиническом уровне, четко прослеживается необходимость не только мониторинга показателей частоты и структуры ВПР, но и междисциплинарной интеграции научных исследований по профилактике рождения детей с пороками развития. Взаимодействие специалистов медицины и образования, экологии, гигиены и других наук в условиях изучения медико-социальных проблем городской агломерации в аспекте означенного вопроса предполагается в комплексном изучении тератогенных факторов среды обитания человека, а также определении, учете и наблюдении семей с высоким риском рождения с врожденными и наследственными заболеваниями. Особое внимание на современном этапе развития мониторинговых исследований пороков развития должно быть уделено созданию региональных баз данных о семьях, имеющих детей с врожденными пороками. Решение проблемы, безусловно, выходит за пределы только регистрации и учета патологии, но это лишь подчеркивает важность мониторинга для организации целенаправленной медико-социальной, адресной работы с семьями высокого риска рождения детей с пороками развития.

Основной частью системы предупреждения формирования ВПР должна стать санитарно-просветительная и разъяснительная работа с молодежью и обучающимися о здоровом образе жизни до вступления в брак и деторождении. Обсуждение с подростками вопросов влияния вредных привычек, алкоголизма, наркомании, действия инфекционных, производственных и иных факторов на систему «мать – плацента – плод», а также важности планирования беременности и медико-генетического консультирования будущих родителей должно стать неотъемлемой частью первичной профилактики пороков развития.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ВПР многокомпонентная и требует активного решения задач по ранней диагностике и профилактике врожденной патологии с учетом ком-

плексного взаимодействия специалистов различных направлений медицины. Авторы убеждены в необходимости развития не только популяционных, но и индивидуальных аспектов существующей системы профилактики ВПР на территории мониторинговых исследований. Кроме того, для эффективного управления этой патологией следует совершенствовать ин-

формационные потоки и аналитическую систему эпидемиологической диагностики.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Демикова Н. С., Подольная М. А., Лапина А. С. Анализ эпидемиологической картины врожденных пороков развития в Регионах Российской Федерации // Мед. генетика. 2020. № 7. С. 31–32.
2. Ершова-Павлова А. А., Хмель Р. Д., Лазаревич А. А. и др. Принципы организации и функционирования системы мониторинга врожденных пороков развития в республике Беларусь // Медицина на рубеже веков: к 100-летию Первой мировой войны : материалы Междунар. науч.-практич. конф. Гродно, 2014. С. 153–156.
3. Саперова Е. В., Вахлова И. В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность // Вопр. современ. педиатрии. 2017. № 2. С. 126–133.
4. Антонова И. В. Анализ частоты и структуры пороков развития органов мочевой и половой системы у новорожденных детей г. Омска // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. 2010. № 3. С. 135–137.
5. Иващенко Т. В., Антонова И. В., Турчанинов Д. В. и др. Структура и распространенность врожденных пороков сердца у детей на территории города Омска в 2015–2020 гг. // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 1. С. 20–24.
6. Антонов О. В. Новые методы диагностики генетических аномалий как причин невынашивания беременности ранних сроков // Вестник СурГУ. Медицина. 2014. № 1. С. 5–10.
7. Цепочкина А. В., Понасенко А. В., Шабалдин А. В. Анализ взаимосвязей генов GSTP1, CYP1A1, CYP1A2 у детей с врожденными пороками сердца // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2020. № 3. С. 39–43.
8. Ghimire L. V., Chou F.-S., Moon-Grady A. J. Impact of Congenital Heart Disease on Outcomes among Pediatric Patients Hospitalized for Influenza Infection. BMC Pediatrics. 2020. Vol. 20. P. 450.
9. Агарков Н. М., Чурносков М. И., Осипова О. А. и др. Влияние антропогенных поллютантов атмосферы на распространенность врожденных пороков развития среди новорожденных // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2020. № 6. С. 34–41.
10. Левашова О. А., Дулькин Л. А. Распространенность и структура врожденных пороков сердца у детей г. Челябинска за период 2000–2012 гг. // Оренбург. мед. вестн. 2013. № 3. С. 59.
11. Климова А. Р., Сетко Н. П., Соскова Е. В. Частота и структура врожденных пороков сердца у детей г. Оренбурга и Оренбургской области // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2018. № 4. С. 197.
12. Васильева М. А. Анализ динамики врожденных пороков сердца у новорожденных на территории Новосибирской области за 2015–2019 гг. // Мед. генетика. 2020. № 7. С. 36–37.
13. Prevalence Charts and Tables. URL: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en) (дата обращения: 09.01.2023).
14. Демикова Н. С., Кобринский Б. А. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации : моногр. М. ; Берлин : Директ-Медиа, 2016. 237 с.
15. Кулакова Т. А., Скольская Н. А., Рудаков Н. В. Иммунологический скрининг и динамика врожденных пороков развития новорожденных в зоне «пучковости» // Влияние природных факторов Дальнего Востока и Крайнего Севера на здоровье новорожденных детей : тез. докл. Всесоюз. конф. Красноярск, 1979. С. 175–177.
16. Комарова А. А., Китаева Ю. Ю., Антонова И. В. и др. Аномалии органов мочевой системы у детей как предиктор развития хронического пиелонефрита // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. № 5. С. 36.

## REFERENCES

1. Demikova N. S., Podolnaya M. A., Lapina A. S. Analysis of the Congenital Malformations Epidemiology in the Regions of the Russian Federation. Medical Genetics. 2020. No. 7. P. 31–32. (In Russian).
2. Ershova-Pavlova A. A., Khmel R. D., Lazarevich A. A. et al. Printsipy organizatsii i funktsionirovaniia sistemy monitoringa vrozhdennykh porokov razvitiia v respublikе Belarus. Meditsina na rubezhe vekov: k 100-letiiu Pervoi mirovoi voiny : Proceedings of the International Research-to-Practice Conference. Grodno, 2014. P. 153–156. (In Russian).
3. Saperova E. V., Vakhlova I. V. Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. Current Pediatrics. 2017. No. 2. P. 126–133. (In Russian).
4. Antonova I. V. Analiz chastoty i struktury porokov razvitiia organov mochevoi i polovoi sistemy u novorozhdennykh detei g. Omska. Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky. 2010. No. 3. P. 135–137. (In Russian).
5. Ivashchenko T. V., Antonova I. V., Turchaninov D. V. et al. Structure and Prevalence of Congenital Heart Defects in Children in the Territory of Omsk in 2015–2020. Vestnik SurGU. Meditsina. 2022. No. 1. P. 20–24. (In Russian).
6. Antonov O. V. New Methods of Diagnosis of Genetic Abnormalities as Causes of Early Miscarriage. Vestnik SurGU. Meditsina. 2014. No. 1. P. 5–10. (In Russian).
7. Tsepokina A. V., Ponasenko A. V., Shabaldin A. V. Analysis of the Interconnection of the GSTP1, CYP1A2, CYP1A1 Genes in Children with Congenital Heart Disease. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020. No. 3. P. 39–43. (In Russian).
8. Ghimire L. V., Chou F.-S., Moon-Grady A. J. Impact of Congenital Heart Disease on Outcomes among Pediatric Patients Hospitalized for Influenza Infection. BMC Pediatrics. 2020. Vol. 20. P. 450.
9. Agarkov N. M., Churnosov M. I., Osipova O. A. et al. Effect of Anthropogenic Atmospheric Pollutants on the Prevalence of Congenital Malformations in Newborns. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020. No. 6. P. 34–41. (In Russian).
10. Levashova O. A., Dulkin L. A. Prevalence and Structure of Congenital Heart Disorders in Children of Chelyabinsk City for the Period of 2000–2012 Yrs. Orenburg. Med. vestn. 2013. No. 3. P. 59. (In Russian).
11. Klimova A. R., Setko N. P., Soskova E. V. Chastota i struktura vrozhdennykh porokov serdtsa u detei g. Orenburga i Orenburgskoi oblasti. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018. No. 4. P. 197. (In Russian).
12. Vasilyeva M. A. Analysis of the Dynamics of Congenital Heart Defects in Newborns in the Territory of the Novosibirsk Region for 2015–2019. Medical Genetics. 2020. No. 7. P. 36–37. (In Russian).
13. Prevalence Charts and Tables. URL: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en) (accessed: 09.01.2023).
14. Demikova N. S., Kobrinsky B. A. Epidemiologicheskii monitoring vrozhdennykh porokov razvitiia v Rossiiskoi Federatsii : Monograph. Moscow ; Berlin : Direkt-Media, 2016. 237 p. (In Russian).
15. Kulakova T. A., Skolskaya N. A., Rudakov N. V. Immunologicheskii skрининг i dinamika vrozhdennykh porokov razvitiia novorozhdennykh v zone "puchkovosti". Vlianie prirodnnykh faktorov Dalnego Vostoka i Krainego Severa na zdorove novorozhdennykh detei : Abstracts of the All-Union Conference. Krasnoyarsk, 1979. P. 175–177. (In Russian).
16. Komarova A. A., Kitaeva Yu. Yu., Antonova I. V. et al. Abnormalities of Urinary Organs at Children as Predictor of Development of Chronic Pyelonephritis. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. No. 5. P. 36. (In Russian).

17. Решетько О.В., Луцевич К.А. Современные аспекты эпидемиологии врожденных аномалий развития: методологические вопросы и трансляция результатов исследований в клиническую практику // Качеств. клинич. практика. 2018. № 3. С 56–65.

17. Reshetko O.V., Lutsevich K.A. Modern Aspects of Epidemiology of Congenital Anomalies of Development: Methodological Issues and the Translation of Research Findings into Clinical Practice. Good Clinical Practice. 2018. No. 3. P. 56–65. (In Russian).

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**И. В. Антонова** – кандидат медицинских наук.

**Л. П. Понкрашина** – ассистент.

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

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**I. V. Antonova** – Candidate of Sciences (Medicine).

**L. P. Ponkrashina** – Assistant Professor.

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

# ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО САЛЬМОНЕЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ НИЖНЕГО НОВГОРОДА

Наталья Евгеньевна Сенягина<sup>1</sup>, Виктор Валентинович Краснов<sup>2</sup>,  
Анастасия Тимофеевна Егорская<sup>3</sup>, Данила Андреевич Пименов<sup>4</sup>✉

<sup>1,2,3,4</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

<sup>1</sup>docinfekchion@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0991-5218>

<sup>2</sup>dr.krasnov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5353-4960>

<sup>3</sup>egorskaya00@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1594-9572>

<sup>4</sup>danila2pimenov@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0001-6613-1570>

**Аннотация.** Цель – изучить этиологические и клинические особенности гастроинтестинального сальмонеллеза у детей г. Нижнего Новгорода. Ретроспективно проанализировано 49 историй болезни детей с гастроинтестинальным сальмонеллезом, проходивших лечение в Инфекционной больнице № 23 г. Нижнего Новгорода. По данным клинических и лабораторных методов диагностики сформирована база данных с оценкой статистическими методами возраста пациентов, срока заболевания при поступлении в стационар, результатов физического осмотра и лабораторных исследований. В эпидемический процесс вовлечены дети преимущественно старше 3 лет (71,4%), чаще поступающие на 2–3-й день от начала заболевания (77,6%). В этиологической структуре сальмонеллеза преобладает серовар *S. enteritidis* D (84,8%), при этом у каждого 2-го ребенка (46,9%) отмечается микст-инфекция. В клинической картине преобладают среднетяжелые формы болезни (93,9%) с наличием интоксикации (87,8%), фебрильной лихорадки (65,3%), абдоминального болевого синдрома (93,8%), повторной рвоты (57,7%). У половины больных развивается экзикоз I степени (53%), также часто гастроинтестинальные проявления сочетаются с наличием лейкоцитурии (49%). В лабораторной диагностике сохраняется высокая информативность бактериологического метода диагностики при верификации диагноза. Постинфекционное бактериовыделение определяется у 12,2% пациентов с преобладанием среди них детей до 3 лет (83,3%). В ходе исследования дана этиологическая и клинико-эпидемиологическая характеристика гастроинтестинального сальмонеллеза у детей г. Нижнего Новгорода.

**Ключевые слова:** сальмонеллез, дети, Нижний Новгород

**Шифр специальности:** 3.1.21. Педиатрия.

**Для цитирования:** Сенягина Н. Е., Краснов В. В., Егорская А. Т., Пименов Д. А. Характеристика гастроинтестинального сальмонеллеза у детей Нижнего Новгорода // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 47–51. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-47-51.

Original article

## CHARACTERISTICS OF GASTROINTESTINAL SALMONELLOSIS IN CHILDREN FROM NIZHNY NOVGOROD

Natalya E. Senyagina<sup>1</sup>, Viktor V. Krasnov<sup>2</sup>, Anastasiya T. Egorская<sup>3</sup>, Danila A. Pimenov<sup>4</sup>✉

<sup>1,2,3,4</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>1</sup>docinfekchion@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0991-5218>

<sup>2</sup>dr.krasnov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5353-4960>

<sup>3</sup>egorskaya00@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1594-9572>

<sup>4</sup>danila2pimenov@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0001-6613-1570>

**Abstract.** The study aims to examine the epidemiological, etiological, and clinical features of gastrointestinal salmonellosis in children living in Nizhny Novgorod. A retrospective analysis of 49 children with gastrointestinal salmonellosis who received treatment in the Infectious Hospital No. 23 in Nizhny Novgorod was conducted. Database was compiled via clinical and laboratory diagnosing methods to assess the age of the patients, the duration of the disease upon admission to the hospital, the results of physical examination and laboratory tests using statistical methods. Most children were 3 years old or older (71.4%) and admitted in 2–3 days after the onset of the disease (77.6%). The most common infectious agent was serovar *S. enteritidis* D (84.8%), while every 2nd child (46.9%)

had a mixed infection. The severity of the disease was mostly moderate (93.9%) with the presence of intoxication (87.8%), febrile fever (65.3%), abdominal pain syndrome (93.8%), repeating vomiting (57.7%). Half of the patients developed grade I exicosis (53%). Gastrointestinal symptoms were often combined with leukocyturia (49%). The fecal culture test was highly informative for verification of specific bacterial agent. Long-term germ fecal excretion was detected in 12.2% of patients, mostly in children under the age of 3 years (83.3%). The study provides etiological, clinical and epidemiological features of gastrointestinal salmonellosis in children living in Nizhny Novgorod.

**Keywords:** salmonellosis, children, Nizhny Novgorod

**Code:** 3.1.21. Pediatrics.

**For citation:** Senyagina N.E., Krasnov V.V., Egorskaya A.T., Pimenov D.A. Characteristics of Gastrointestinal Salmonellosis in Children from Nizhny Novgorod. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 47–51. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-47-51.

## ВВЕДЕНИЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии и наносят существенный ущерб экономике во всем мире. В Российской Федерации в структуре ОКИ в последние годы лидирующие позиции занимает сальмонеллез, уступая лишь норо- и ротовирусной инфекциям [1], являющийся, по сути, самой распространенной острой инфекцией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) бактериальной этиологии.

Сальмонеллезы – зооантропонозные кишечные инфекции, возбудителями которых являются многочисленные представители рода сальмонелл, насчитывают в настоящее время свыше 60 серологических групп и более 2 500 серотипов [2, 3]. По данным Референс-центра по мониторингу за сальмонеллезами, в РФ значительно доминируют серотипы *Salmonella (S.) enteritidis* (выявляющих у 2/3 заболевших), *S. typhimurium* и *S. infantis* [1].

Инфекция передается преимущественно пищевым путем, чаще с недостаточно термически обработанным мясом птицы и куриными яйцами [3–5]. Возможно заражение через молочные продукты, иные продукты, в технологию которых включены сырые яйца (майонез, кондитерские кремы и пр.), овощи и фрукты, контаминированные сальмонеллами, при контакте с инфицированными животными, больными людьми и бактерионосителями [3, 5].

Восприимчивость людей к сальмонеллезной инфекции вариабельна. Наиболее восприимчивыми являются дети до года и люди старше 60 лет, среди которых выше риск тяжелого течения заболевания [6]. Клинически манифестное и, как правило, более тяжелое течение заболевания может отмечаться и у людей, принимающих на момент инфицирования антибактериальные препараты, глюкокортикостероиды, антациды, вызывающие снижение кислотности желудочного сока [7, 8].

Поражение ЖКТ (гастроинтестинальная форма) является одним из проявлений сальмонеллеза и зачастую неотличимо от проявлений кишечных инфекций, вызванных другими бактериальными возбудителями [9]. Также вероятна генерализация инфекции, которая характерна для иммунокомпроментированных пациентов и характеризуется тяжелым течением, высоким риском полиорганной дисфункции, а также высоким уровнем летальности [10].

Последние исследования показывают, что несмотря на бактериальную этиологию заболевания, антибактериальная терапия при гастроинтестинальном сальмонеллезе не должна назначаться всем паци-

ентам. При стертых и легких формах сальмонеллеза, формах, протекающих без поражения толстого кишечника, назначение антибактериальных препаратов нецелесообразно. В ряде работ показано, что нерациональная антибактериальная терапия может привести к стойкой колонизации кишечника сальмонеллами, наличию затяжного постинфекционного бактериовыделения и росту антибиотикорезистентности [11, 12].

Сохранение сальмонеллезом одного из лидирующих мест в качестве возбудителя кишечной инфекции, неспецифичность клинической картины, а также последние изменения в подходах к терапии, подчеркивают сохраняющуюся актуальность контроля изменений этиологической структуры, эпидемиологической и клинической картины на современном этапе.

**Цель** – изучить этиологические и клинические особенности гастроинтестинального сальмонеллеза у детей г. Нижнего Новгорода.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное когортное ретроспективное исследование, проанализированы 49 историй болезни детей с гастроинтестинальным сальмонеллезом, проходивших стационарное лечение в ГБУЗ НО «Инфекционная больница № 23» (Инфекционная больница № 23) г. Нижнего Новгорода в 2018 г. Критерии включения:

1) дети 0–16 лет обоего пола с клиническими проявлениями острой кишечной инфекции и проходившие стационарное лечение в отделении острых кишечных инфекций Инфекционной больницы № 23 в 2018 г.;

2) подтвержденный диагноз гастроинтестинальной формы сальмонеллеза на основании бактериологических и/или молекулярно-биологических исследований с использованием клинических, микробиологических, молекулярно-генетических методов диагностики.

При поступлении в стационар всем (100%) пациентам проведен общий анализ крови, мочи, бактериологический посев кала, исследование копрограммы, определение антигена ротавируса и норовируса в кале. При отрицательных результатах посева кала на шигеллы, сальмонеллы, патогенные эшерихии выполнялось молекулярно-генетическое исследование кала: определение ДНК шигелл, сальмонелл, кампилобактера в кале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В работе использован метод описательной статистики. Анализируемые клинико-лабораторные показатели представлялись как частота встречаемости и выражались в процентах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении возрастных и гендерных особенностей у детей с гастроинтестинальным сальмонеллезом, находившихся на стационарном лечении, установлено, что заболевание несущественно чаще регистрировалось у мальчиков (53,1%). Возраст детей варьировал от 1 месяца до 16 лет, при этом до 1 года было 12,3%, от 1 года до 3 лет – 16,3%, старше 3 лет – 71,4%.

Сроки госпитализации в стационар с момента появления первых клинических симптомов заболевания выглядели следующим образом: на 1-й день болезни госпитализировано 18,3% детей, на 2–3-й день – 42,9%, после 3-го дня от начала заболевания – 34,7%, в 4,1% случаев – только после выявления возбудителя сальмонеллеза в бактериологическом посеве, сделанном амбулаторно.

В клинической картине болезни у 87,8% пациентов выявлен интоксикационный синдром, проявляющийся слабостью, головной болью, отказом от еды, недомоганием, повторной рвотой. При этом нормальная температура при поступлении отмечена у 12,2% детей, субфебрильная – у 22,5%, у большинства пациентов (65,3%) имела место фебрильная лихорадка, что коррелировало с более тяжелым течением заболевания и выраженностью интоксикации. Купирование лихорадки в течение 3 дней от начала заболевания отмечалось у 55,8% пациентов, у 34,9% детей температура сохранялась от 4 до 7 дней, у 9,3% – более 7 дней. Наряду с температурной реакцией у большинства детей (93,8%) отмечался абдоминальный болевой синдром, у 57,1% заболевание сопровождалось рвотой, при этом у 57% рвота была повторной, а у каждого 3-го (32%) ребенка – многократной (более 3 раз). Диарейный синдром при поступлении в стационар был выявлен в 91,8% случаев. При этом у 4,4% пациентов наблюдался водянистый стул, жидкий со слизью и зеленью по типу «болотной тины» – у 75,6%, жидкий слизистый – у 20% детей. Прожилки крови в стуле отмечались у каждого второго ребенка с диареей, визуальное гематокезия выявлена у 55,6% пациентов.

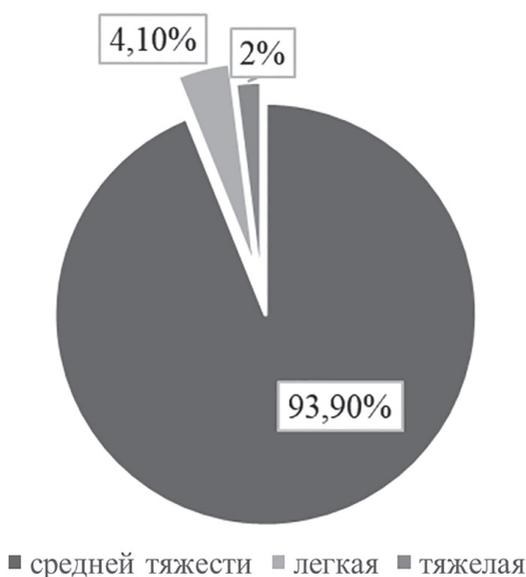


Рис. 1. Тяжесть течения гастроинтестинального сальмонеллеза у детей (n = 49)

В клинической картине преобладали гастроэнтеритическая и гастроэнтероколитическая формы заболевания, на долю которых пришлось по 44,9% от общего числа заболевших; энтерит и энтероколит имел место в 2 и 6,1% случаев соответственно. У большинства детей (93,9%) имело место среднетяжелое течение заболевания, легкая степень тяжести выявлена у 4,1%, тяжелая – у 2% пациентов (рис. 1). Осложнения основного заболевания в виде экзикоза I степени наблюдались у 53% больных, у 16% пациентов и преимущественно детей до 2 лет отмечались фебрильные судорожные приступы.

При копрологическом исследовании лейкоциты выявлены у 95,9% детей, эритроциты – у 59,2%, в 95,9% случаев выявлялась слизь. В общем анализе мочи у каждого 2-го (49%) ребенка выявлен мочевого синдрома в виде незначительной протеинурии, лейкоцитурии (до 80 в поле зрения).

У 46 (93,9%) из 49 пациентов диагноз гастроинтестинального сальмонеллеза был подтвержден бактериологически. При этом у детей с бактериологической расшифровкой диагноза чаще чем другие серотипы высевалась *S. enteritidis D* (84,8%). При этом у 3 (6,5%) из 46 пациентов выявлена *S. typhimurium B*, у 1 (2,2%) ребенка отмечался высев *S. typhimurium C2*, у 3 (6,5%) детей выявлена *S. infantis C* (рис. 2). При отрицательных результатах бактериологического исследования у 6,1% детей с гастроинтестинальным сальмонеллезом диагноз верифицирован на основании обнаружения возбудителя в кале методом ПЦР.

Все дети с гастроинтестинальным сальмонеллезом в день поступления в стационар были обследованы, в том числе на рото- и норовирусы методом ПЦР. Установлено, что моноинфекция имела место в 53,1% случаев, однако у каждого 2-го (46,9%) ребенка выявлена микст-инфекция: сальмонеллез + норовирус – в 16,3% случаев, сальмонеллез + ротавирус и сальмонеллез + норовирус + ротавирус – у 14,3 и 16,3% пациентов соответственно (рис. 3). Постинфекционное бактериовыделение на момент выписки из стационара (2–3 недели болезни) определялось у 12,2% пациентов с преобладанием (83,3%) у детей до 3 лет.

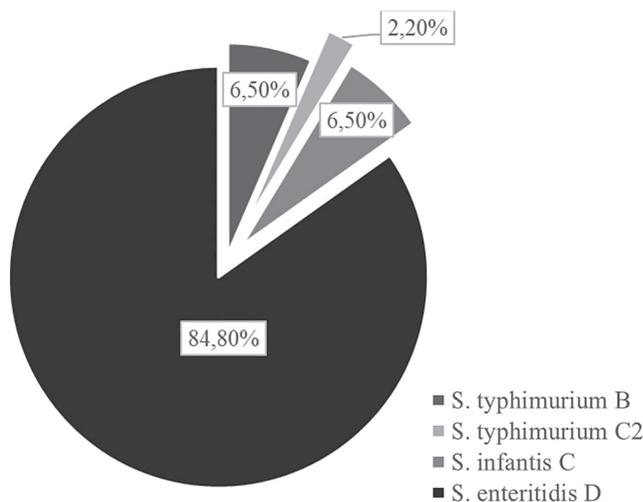


Рис. 2. Этиологическая структура гастроинтестинального сальмонеллеза у детей (n = 46) по результатам бактериологического исследования

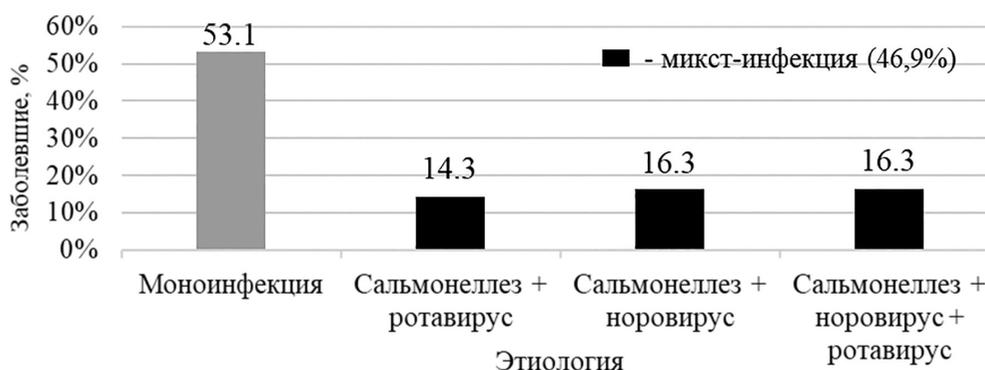


Рис. 3. Частота моно и микст-инфекции у детей с гастроинтестинальным сальмонеллезом (n = 49)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для гастроинтестинального сальмонеллеза у детей, находившихся на стационарном лечении в Инфекционной больнице № 23 г. Нижнего Новгорода, характерны: вовлечение в эпидпроцесс преимущественно детей старше 3 лет (71,4%); преобладание среднетяжелых форм болезни (93,9%) с наличием интоксикационного синдрома (87,8%), фебрильной лихорадки (65,3%), абдоминального болевого синдрома (93,8%), повторной (57,7%) и многократной (более 3 раз) рвоты у каждого 3-го (32%) ребенка. Заболевание в подавляющем большинстве случаев протекает по варианту гастроэнтеритической (44,9%) и гастроэнтероколитической (44,9%) формы. У каждого 2-го (53%) ребенка развился экзикоз I степени, сочетание гастроинтестинальных проявлений с наличием лейкоцитурии (49%), что требует исклю-

чения инфекции мочевыводящих путей. Подтверждена высокая информативность бактериологических методов диагностики при верификации диагноза. Отмечено доминирование в этиологической структуре над другими сероварами *S. enteritidis* D (84,8%). Наличие у каждого 2-го (46,9%) ребенка микст-инфекции: сальмонеллез + ротавирусная (14,3%), сальмонеллез + норовирусная (16,3%), сальмонеллез + ротавирусная + норовирусная (16,3%) инфекции. У детей до 3 лет была отмечена более высокая (83,3%) частота постинфекционного бактериовыделения, чем в других возрастных группах.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году : гос. докл. М. : Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.
- Issenhuth-Jeanjean S., Roggentin P., Mikoleit M. et al. Supplement 2008–2010 (No. 48) to the White-Kauffmann-Le Minor Scheme. *Res Microbiol.* 2014. Vol. 165, No. 7. P. 526–530. DOI 10.1016/j.resmic.2014.07.004.
- Grimont P. A. D., Weill F.-X. Antigenic Formulae of the Salmonella Serovars. WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella. 2007. P. 166.
- Christidis T., Hurst M., Rudnick W., Pintar K. D. M., Pollari F. A Comparative Exposure Assessment of Foodborne, Animal Contact and Waterborne Transmission Routes of Salmonella in Canada. *Food Control.* 2020. Vol. 109. P. 106899. DOI 10.1016/j.foodcont.2019.106899.
- Klochko A. Salmonella Infection (Salmonellosis). *Medscape.* 2022. P. 19. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/228174-overview> (дата обращения: 10.01.2023).
- Faulder K. E., Simmonds K., Robinson J. L. The Epidemiology of Childhood Salmonella Infections in Alberta, Canada. *Foodborne Pathog Dis.* 2017. Vol. 14, No. 6. P. 364–369. DOI 10.1089/fpd.2016.2259.
- Vugia D. J., Samuel M., Farley M. M. et al. Invasive Salmonella Infections in the United States, FoodNet, 1996–1999: Incidence, Serotype Distribution, and Outcome. *Clin Infect Dis.* 2004. Vol 38, No. Supplement 3. P. S149–S156. DOI 10.1086/381581.
- Neal K. R., Brijji S. O., Slack R. C., Hawkey C. J., Logan R. F. Recent Treatment with H2 Antagonists and Antibiotics and Gastric Surgery as Risk Factors for Salmonella Infection. *BMJ.* 1994. Vol. 308. P. 176. DOI 10.1136/bmj.308.6922.176.

## REFERENCES

- On State of Sanitary and Epidemiological Welfare of Citizens in the Russian Federation in 2021 : State Report. Moscow : Federal Service for Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022. P. 340. (In Russian).
- Issenhuth-Jeanjean S., Roggentin P., Mikoleit M. et al. Supplement 2008–2010 (No. 48) to the White-Kauffmann-Le Minor Scheme. *Res Microbiol.* 2014. Vol. 165, No. 7. P. 526–530. DOI 10.1016/j.resmic.2014.07.004.
- Grimont P. A. D., Weill F.-X. Antigenic Formulae of the Salmonella Serovars. WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella. 2007. P. 166.
- Christidis T., Hurst M., Rudnick W., Pintar K. D. M., Pollari F. A Comparative Exposure Assessment of Foodborne, Animal Contact and Waterborne Transmission Routes of Salmonella in Canada. *Food Control.* 2020. Vol. 109. P. 106899. DOI 10.1016/j.foodcont.2019.106899.
- Klochko A. Salmonella Infection (Salmonellosis). *Medscape.* 2022. P. 19. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/228174-overview> (accessed: 10.01.2023).
- Faulder K. E., Simmonds K., Robinson J. L. The Epidemiology of Childhood Salmonella Infections in Alberta, Canada. *Foodborne Pathog Dis.* 2017. Vol. 14, No. 6. P. 364–369. DOI 10.1089/fpd.2016.2259.
- Vugia D. J., Samuel M., Farley M. M. et al. Invasive Salmonella Infections in the United States, FoodNet, 1996–1999: Incidence, Serotype Distribution, and Outcome. *Clin Infect Dis.* 2004. Vol 38, No. Supplement 3. P. S149–S156. DOI 10.1086/381581.
- Neal K. R., Brijji S. O., Slack R. C., Hawkey C. J., Logan R. F. Recent Treatment with H2 Antagonists and Antibiotics and Gastric Surgery as Risk Factors for Salmonella Infection. *BMJ.* 1994. Vol. 308. P. 176. DOI 10.1136/bmj.308.6922.176.

9. Hohmann E. L., Calderwood S. B., Baron E. L. Nontyphoidal Salmonella: Gastrointestinal Infection and Carriage. UpToDate. 2021. P. 21. URL: <https://www.uptodate.com/contents/nontyphoidal-salmonella-gastrointestinal-infection-and-carriage/> (дата обращения: 10.01.2023).
10. Hohmann E. L., Calderwood S. B., Bloom A. Nontyphoidal Salmonella Bacteremia. UpToDate. 2020. P. 13. URL: <https://www.uptodate.com/contents/nontyphoidal-salmonella-bacteremia/> (дата обращения: 10.01.2023).
11. Qin X., Yang M., Cai H. et al. Antibiotic Resistance of Salmonella Typhimurium Monophasic Variant 1,4,[5],12:i:-in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics (Basel). 2022. Vol. 11, No. 4. P. 532. DOI 10.3390/antibiotics11040532.
12. Fujita A. W., Werner K., Jacob J. T. et al. Antimicrobial Resistance through the Lens of One Health in Ethiopia: A Review of the Literature among Humans, Animals, and the Environment. Int J Infect Dis. 2022. Vol. 119. P. 120–129. DOI 10.1016/j.ijid.2022.03.041.

9. Hohmann E. L., Calderwood S. B., Baron E. L. Nontyphoidal Salmonella: Gastrointestinal Infection and Carriage. UpToDate. 2021. P. 21. URL: <https://www.uptodate.com/contents/nontyphoidal-salmonella-gastrointestinal-infection-and-carriage/> (accessed: 10.01.2023).
10. Hohmann E. L., Calderwood S. B., Bloom A. Nontyphoidal Salmonella Bacteremia. UpToDate. 2020. P. 13. URL: <https://www.uptodate.com/contents/nontyphoidal-salmonella-bacteremia/> (accessed: 10.01.2023).
11. Qin X., Yang M., Cai H. et al. Antibiotic Resistance of Salmonella Typhimurium Monophasic Variant 1,4,[5],12:i:-in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics (Basel). 2022. Vol. 11, No. 4. P. 532. DOI 10.3390/antibiotics11040532.
12. Fujita A. W., Werner K., Jacob J. T. et al. Antimicrobial Resistance through the Lens of One Health in Ethiopia: A Review of the Literature among Humans, Animals, and the Environment. Int J Infect Dis. 2022. Vol. 119. P. 120–129. DOI 10.1016/j.ijid.2022.03.041.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Н. Е. Сенягина** – кандидат медицинских наук, доцент.  
**В. В. Краснов** – доктор медицинских наук, профессор.  
**А. Т. Егорская** – студент.  
**Д. А. Пименов** – ассистент.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**N. E. Senyagina** – Candidate of Science (Medicine), Associate Professor.  
**V. V. Krasnov** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.  
**A. T. Egorskaya** – Student.  
**D. A. Pimenov** – Assistant Professor.

## СЛУЧАЙ КЕРАТОДЕРМИИ ПАПИЙОНА – ЛЕФЕВРА

Елена Николаевна Ефанова<sup>1✉</sup>, Юрий Эдуардович Русак<sup>2</sup>,  
Екатерина Александровна Васильева<sup>3</sup>, Алена Валерьевна Горшкова<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>1</sup>efanova\_en@surgu.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1355-3125>

<sup>2</sup>profrusak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5145-3996>

<sup>3</sup>vasileva\_ea@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6836-7499>

<sup>4</sup>gorshkova\_av@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3220-1889>

**Аннотация.** Цель – представить результаты диагностики и лечения случая кератодермии Папийона – Лефевра. Описано клиническое наблюдение заболевания из группы наследственных нарушений ороговения – кератодермии Папийона – Лефевра. Представлены клиничко-анамнестические данные, результаты обследования и терапии. Пациентка наблюдалась врачами дерматовенерологами с диагнозом наследственной кератодермии со значительным нарушением качества жизни ввиду выраженности клинических проявлений и стоматологических проблем. Продолжительный период времени пациентка находилась в периодах беременности и лактации, что делало невозможным проведение полноценной терапии. После выполнения репродуктивной функции пациентка получила курс системной терапии ацитретином с выраженным положительным эффектом. Приведенное наблюдение иллюстрирует необходимость ранней диагностики заболевания и важность патогенетического лечения.

**Ключевые слова:** кератодермия Папийона – Лефевра, генодерматоз, гиперкератоз, поражение кожи кистей, поражение кожи стоп, пародонтоз

**Шифр специальности:** 3.1.23. Дерматовенерология.

**Для цитирования:** Ефанова Е. Н., Русак Ю. Э., Васильева Е. А., Горшкова А. В. Случай кератодермии Папийона – Лефевра // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 52–55. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-52-55.

Original article

## A CASE OF PAPIILLON–LEFEVRE SYNDROME

Elena N. Efanova<sup>1✉</sup>, Yuri E. Rusak<sup>2</sup>, Ekaterina A. Vasilyeva<sup>3</sup>, Alena V. Gorshkova<sup>4</sup>

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

<sup>1</sup>efanova\_en@surgu.ru<sup>✉</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-1355-3125>

<sup>2</sup>profrusak@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5145-3996>

<sup>3</sup>vasileva\_ea@surgu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6836-7499>

<sup>4</sup>gorshkova\_av@surgu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3220-1889>

**Abstract.** The study aims to present the diagnosis and treatment results of a case of Papillon–Lefevre syndrome. A clinical observation of Papillon–Lefevre syndrome, one of the genetic cornification disorders, is described. Clinical and anamnestic data, the results of examination and therapy are presented. The patient diagnosed with genetic keratoderma, which was affecting her life quality due to the severity of clinical manifestations and dental disorders, was being observed. The patient was unable to receive comprehensive therapy for an extended period of time due to her pregnancy and lactation. After her reproductive period was over, the patient was given a course of systemic acitretin therapy with a significant positive effect. The study proves the importance of early diagnosis and pathogenetic treatment.

**Keywords:** Papillon–Lefevre syndrome, genodermatosis, hyperkeratosis, skin lesions of the hands, skin lesions of the feet, periodontosis

**Code:** 3.1.23. Dermatovenereology.

**For citation:** Efanova E. N., Rusak Yu. E., Vasilyeva E. A., Gorshkova A. V. A Case of Papillon–Lefevre Syndrome. Vestnik SurgU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 52–55. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-52-55.

## ВВЕДЕНИЕ

Кератодермия Папийона – Лефевра – редкая форма врожденной диффузной ладонно-подошвенной кератодермии в сочетании с пародонтозом и выпадением зубов, пиогенным поражением кожи и десен, является вариантом эктодермальной дисплазии [1, 2]. Дерматоз впервые описан дерматологами P. Lefevre

и Ю. Э. Русак. Впервые описан дерматологами P. Lefevre и Ю. Э. Русак.

и М. М. Papillon. Распространенность заболевания составляет 1:250 000 – 1:1 000 000 человек. Встречается во всех этнических группах, одинаково часто болеют мужчины и женщины [3]. Кератодермия Папийона – Лефевра – это генодерматоз, наследующийся по ауто-сомно-рецессивному типу. Связан с патологией гена CTSC (11q14.2), приводящего к нарушению процесса ороговения [4, 5].

Болезнь дебютирует обычно в первые 5 лет жизни ребенка. Кожные и зубные изменения начинаются практически одновременно. В редких случаях зубные аномалии предшествуют кожному процессу. Формируется псориазиформная эритема ладоней и стоп с роговыми наслоениями и локализованным гипергидрозом [5, 6]. Участки кератоза нередко локализируются также в области коленных и локтевых суставов, имитируя псориаз. Стоматологические нарушения характеризуются прогрессирующим пародонтозом с образованием гнойных альвеолярных карманов, деструкцией альвеолярных отростков и выпадением постоянных зубов [5].

Диагноз устанавливается по совокупности данных жалоб, анамнеза, клинической картины, в сложных случаях подтверждается патогистологическим исследованием дермы, исследованием функции нейтрофилов (обнаружение аномалии хемотаксиса, фагоцитоза полиморфоядерных лейкоцитов), результатами стоматологического и генетического исследований [7].

Общее лечение заключается в назначении патогенетической терапии системными ретиноидами (ацитретин из расчета 0,5–1,0 мг/кг в сутки), что возможно лишь по достижении возраста 18 лет. Кроме того, рекомендованы витамины А, В, С, антибактериальные препараты, наружная терапия (кератолитические средства), физиотерапевтические методы лечения [8–10].

**Цель** – представить результаты диагностики и лечения случая кератодермии Папийона – Лефевра.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ случая кератодермии Папийона – Лефевра. Получено информированное согласие пациентки на публикацию анонимных данных.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Клинический случай.** Пациентка А., 43 года. Жалобы на поражение кожи кистей и стоп, болезненность.

**Анамнез заболевания:** больна с возраста 1 год. Заболевание связывает с подобными высыпаниями у матери. Неоднократно обращались к врачам дерматовенерологам, выставлялся диагноз «псориаз», назначалось амбулаторное лечение наружными средствами с временным эффектом. В возрасте 4 лет консультирована в ЦНИКВИ г. Москвы, выставлен DS: ладонно-подошвенная кератодермия Папийона – Лефевра. Отчаявшись в лечении, родители пациентки более за медицинской помощью по этому вопросу не обращались, самостоятельно использовали уходовые средства. В анамнезе больная указывает на постоянные проблемы стоматологического характера, эпизоды нагноений в ротовой полости в детстве. К возрасту 25 лет наблюдалась полная потеря собственных постоянных зубов. Кроме того, ранее отмечалась склонность к гнойничковым заболеваниям кожи. На момент обращения в дерматовенерологу в г. Сургуте пациент-

ка находилась в периоде лактации. Была проведена коррекция наружной терапии и рекомендовано лечение ацитретинном по завершению лактации. Таким образом, в 2020 г. после 4 беременностей, завершившихся родами, и продолжительного периода лактации пациентка явилась вновь с намерением получить полноценную терапию.

**Анамнез жизни:** из хронических заболеваний страдает гастритом, железодефицитной анемией (медикаментозно компенсированной), пародонтитом, отмечает полную потерю постоянных зубов. Наследственность: высыпания в виде ладонно-подошвенного гиперкератоза у матери (диагноз не уточнен). Туберкулез, описторхоз, вирусные гепатиты, венерические заболевания в анамнезе отрицает. Аллергоанамнез спокоен, вредные привычки отрицает.

При обследовании, со стороны внутренних органов без особенностей. Костно-суставной аппарат без видимых деформаций. Слизистая оболочка языка, зева, миндалин бледно-розового цвета, налета нет, десны розового цвета без воспалительных явлений, зубы отсутствуют (протезирование).

**Локальный статус:** патологический кожный процесс локализован на коже разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп. Представлен четко очерченными, умеренно инфильтрированными очагами застойной эритемы с выраженным гиперкератозом и крупнопластинчатым шелушением. На поверхности визуализируются многочисленные глубокие трещины до 1,5 см в длину без признаков воспаления. Придатки кожи не изменены. Других патологических высыпаний на коже и видимых слизистых нет. Дермографизм красный. Регионарные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1, 2а, 2б).

При обследовании пациентки в общем анализе крови, общем анализе мочи патологии не выявлено. Биохимические показатели крови в пределах нормы. Исследование чешуек кистей, стоп на патогенные грибы – результат отрицательный. Результаты обследования на сифилис, вирусные гепатиты В и С, ВИЧ отрицательные.



Рис. 1. Поражение подошвенных поверхностей кожи стоп у пациентки до лечения



Рис. 2а. Поражение кожи тыльной поверхности кистей у пациентки до лечения



Рис. 2б. Поражение кожи ладонной поверхности кистей у пациентки до лечения

стоп. Высыпания частично регрессировали, трещины заэпителизировались, новых высыпаний не наблюдалось (рис. 3).

При последующем наблюдении в течение 3 месяцев высыпания на коже кистей, стоп регрессировали полностью. Но терапия ацитретином сопровождалась побочными эффектами в виде поредения волос и повышенной фоточувствительности с проявлениями фотодерматоза. Побочные эффекты носили обратимый характер и были своевременно скорректированы, что позволило продолжить терапию ацитретином. В настоящее время наблюдение за пациенткой продолжается.



Рис. 3. Состояние кожи кистей у пациентки через 1 месяц после лечения

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес приведенного клинического наблюдения заключается в редкой встречаемости кератодермии Папийона – Лефевра и сложной диагностике нозологии. Дерматоз принимают за псориаз или другие формы кератодермий. В результате упускается время, и сопровождающие кератодермию стоматологические проблемы приобретают необратимый характер. Наша пациентка достигла зрелого возраста, и на определенном этапе ей стала доступна терапия системными ретиноидами. Несмотря на выраженную положительную динамику кожного процесса, лечение неотигоном сопровождалось различными побочными эффектами. В ряде случаев побочные эффекты могут снижать качество жизни пациентов еще в большей степени, нежели патологический кожный процесс. Пациенты с кератодермией Папийона – Лефевра ввиду вовлечения в процесс не только кожи, но и полости рта, присоединению инфекционных осложнений могут попадать в поле зрения врачей дерматовенерологов, стоматологов, инфекционистов, педиатров, терапевтов. Таким образом, больные с кератодермией Папийона – Лефевра нуждаются в дифференцированном подходе к диагностическим и терапевтическим мероприятиям, позволяющим замедлить прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни.

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

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

Консультирована стоматологом: выраженный деструктивно-дистрофический процесс в пародонте, остеолит альвеолярных отростков челюстей, образование кист. Рекомендовано протезирование (имплантация зубов).

На основании клинико-anamnestических данных, результатов дополнительных исследований выставлен диагноз: Q82.8 Наследственная ладонно-подшвенная кератодермия Папийона – Лефевра.

Учитывая отсутствие комплаенса к ацитретинолу, пациентке было проведено 25 процедур локальной ПУВА-терапии (PUVA therapy – psoralen and UVA) с наружным назначением фотосенсибилизатора и наружная терапия топическими глюкокортикостероидами в сочетании с салициловой кислотой, в результате которой состояние кожных покровов в очагах поражения значительно улучшилось. Однако ремиссия была непродолжительной – через 2 месяца отмечался возврат высыпаний на коже кистей, стоп до исходного уровня. Учитывая давность заболевания, распространенность процесса, недостаточную эффективность проведенной ранее терапии, с пациенткой проведена беседа и назначен ацитретин из расчета 1,0 мг/кг в сутки в течение 4 недель, наружно мазь мометазон + салициловая кислота 1 раз в день, эмоленты 2 раза в день на высыпания на коже.

В ходе динамического наблюдения через 1 месяц отмечена положительная динамика на коже кистей,

1. Юсупова Л. А., Гараева З. Ш., Юнусова Е. И. и др. Кератодермии // Лечащий врач. 2021. № 11. С. 18–22. DOI 10.51793/OS.2021.24.11.003.
2. Слесаренко Н. А., Моррисон А. В., Марченко В. М. и др. Клинический случай диагностики очень редкой формы кератодермии у ребенка // Саратов. науч.-мед. журн. 2018. Т. 14, № 4. С. 763–765.
3. Васильева Е. А., Русак М. Ю., Боолова А. М. и др. Кератодермия Унны – Тоста у представителя одного из коренных и малочисленных народов Севера (ханты) // Наука и инновации XXI века : сб. ст. по материалам VI Всерос. конф. молодых ученых. Сургут, 2020. Т. I. С. 92–94.
4. Цыкин А. А., Петунина В. В. Подошвенные гиперкератозы: клиника, диагностика, лечение // РМЖ. 2014. № 8. С. 586–589.
5. Акулинушкина Д. В., Дзюбич Л. И., Дикова О. В. Клинический случай синдрома Папийона–Лефевра // Огарёв-online. 2018. № 15. С. 5. URL: <https://journal.mrsu.ru/arts/klinicheskij-sluhaj-sindroma-papijona-lefevra> (дата обращения: 15.01.2023).
6. Суколин Г. И. Клиника наследственных дерматозов : атлас-справочник. М. : БИНОМ, 2014. С. 44–45.
7. Исаева Д. Р., Халдин А. А. К вопросу о дифференциальной диагностике гиперкератотических дерматозов ладонно-подошвенной локализации // Клинич. дерматология и венерология. 2016. Т. 15, № 6. С. 120–126. DOI 10.17116/klinderma2016156120-126.
8. Круглова Л. С., Жукова О. В., Финешина Е. И. Патогенетические аспекты, лежащие в основе ладонно-подошвенных кератодермий. Современные методы терапии // Клинич. дерматология и венерология. 2015. № 14. С. 17–23. DOI 10.17116/klinderma201514217-22.
9. Жукова О. В. Комбинированное применение ПУВА-ванн и ретиноидов в терапии ладонно-подошвенных дискератозов // Физиотерапевт. 2014. № 6. С. 59–64.
10. Ключарева С. В., Гузев К. С., Ноздрин В. И. Актуальные тенденции в лечении ладонно-подошвенного псориаза и приобретенных ограниченных форм кератодермии // Клинич. дерматология и венерология. 2017. Т. 16, № 6. С. 69–76. DOI 10.17116/klinderma201716669-76.

1. Yusupova L. A., Garaeva Z. Sh., Yunusova E. I. et al. Keratodermii. Lechaschi Vrach. 2021. No. 11. P. 18–22. DOI 10.51793/OS.2021.24.11.003. (In Russian).
2. Slesarenko N. A., Morrison A. V., Marchenko V. M. et al. Clinical Case of a Very Rare Form of Keratoderma in a Child. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2018. Vol. 14, No. 4. P. 763–765. (In Russian).
3. Vasilyeva E. A., Rusak M. Yu., Boolova A. M. et al. Keratodermiia Unny – Tosta u predstavitelia odnogo iz korennykh i malochislennykh narodov Severa (khanty). Nauka i innovatsii XXI veka : Proceedings of the VI All-Russian Young Scientists Conference. Surgut, 2020. Vol. I. P. 92–94. (In Russian).
4. Tsykin A. A., Petunina V. V. Podoshvennye giperkeratozy: klinika, diagnostika, lechenie. RMJ. 2014. No. 8. P. 586–589. (In Russian).
5. Akulinushkina D. V., Dzyubich L. I., Dikova O. V. Clinical Case of Papillon–Lefevre Syndrome. Ogaryov-online. 2018. No. 15. P. 5. URL: <https://journal.mrsu.ru/arts/klinicheskij-sluhaj-sindroma-papijona-lefevra> (accessed: 15.01.2023). (In Russian).
6. Sukolin G. I. Klinika nasledstvennykh dermatozov : Atlas. Moscow : BINOM, 2014. P. 44–45. (In Russian).
7. Isaeva D. R., Khaldin A. A. On the Differential Diagnosis of the Palmoplantar Hyperkeratotic Dermatoses. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2016. Vol. 15, No. 6. P. 120–126. DOI 10.17116/klinderma2016156120-126. (In Russian).
8. Kruglova L. S., Zhukova O. V., Fineshina E. I. Pathogenetic Aspects Underlying Palmoplantar Keratodermas. Current Therapies. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2015. No. 14. P. 17–23. DOI 10.17116/klinderma201514217-22. (In Russian).
9. Zhukova O. V. PUVA Therapy and Isotretinoin in the Treatment of Patients with Follicular Dyskeratosis Darier. Fizioterapevt. 2014. No. 6. P. 59–64. (In Russian).
10. Klyuchareva S. V., Guzev K. S., Nozdrin V. I. Current Trends in the Treatment of Palmoplantar Psoriasis and Acquired Localized Forms of Keratoderma. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2017. Vol. 16, No. 6. P. 69–76. DOI 10.17116/klinderma201716669-76. (In Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Е. Н. Ефанова** – кандидат медицинских наук, доцент.

**Ю. Э. Русак** – доктор медицинских наук, профессор.

**Е. А. Васильева** – преподаватель.

**А. В. Горшкова** – преподаватель.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**E. N. Efanova** – Candidate in Sciences (Medicine), Associate Professor.

**Yu. E. Rusak** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

**E. A. Vasilyeva** – Lecturer.

**A. V. Gorshkova** – Lecturer.

Обзорная статья

УДК 616.12 + 612.6.05

DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-56-63

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ

Валерия Евгеньевна Секисова<sup>1,2,4,8,9</sup>, Антон Сергеевич Воробьёв<sup>2</sup>,  
Константин Юрьевич Николаев<sup>3</sup>, Ирина Александровна Урванцева<sup>4</sup>,  
Максим Юрьевич Донников<sup>5</sup>, Людмила Васильевна Коваленко<sup>6</sup>,  
Анжелика Эдуардовна Каспарова<sup>7</sup>, Екатерина Александровна Ратушная<sup>8</sup>,  
Анастасия Ивановна Безденежных<sup>9</sup>

<sup>1,2,4,8,9</sup>Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия

<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

<sup>7</sup>Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>1</sup>valeriyasekisova@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5952-3226>

<sup>2</sup>a.s.vorobyov@google.com, <https://orcid.org/0000-0001-7014-2096>

<sup>3</sup>nikolaevky@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>

<sup>4</sup>priem@cardioc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>

<sup>5</sup>donnikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>

<sup>6</sup>medsurdirector@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

<sup>7</sup>anzkasparova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>

<sup>8</sup>intratio@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3940-8228>

<sup>9</sup>anastasiya.bezdenezhnyh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0128-985X>

**Аннотация.** Цель – оценка по данным литературных источников в международных и отечественных базах данных генетических детерминант, связанных с хроническими и острыми коронарными синдромами, ассоциированных как с неблагоприятным прогнозом, так и с меньшим количеством осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, вариантов современных генетических шкал риска, позволяющих усовершенствовать методики прогнозирования риска неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большинство традиционно оцениваемых факторов риска, таких как уровень артериального давления, курение, уровень физической активности, являются переменными, в то время как генетические детерминанты неизменны на протяжении жизни, что открывает большие перспективы в рискметрии и разработке методов снижения риска неблагоприятного исхода у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на установленные ассоциации некоторых детерминант с исходом острых и хронических коронарных синдромов, единого подхода к использованию генетических шкал в практике нет.

**Ключевые слова:** хронический коронарный синдром, острый коронарный синдром, генетические шкалы риска, полногеномные ассоциации

**Финансирование:** исследование выполнено при поддержке НИИТПМ – филиала ИЦИГ СО РАН в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (Рег. № 122031700094-5); Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2022-05-04.

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

3.1.20. Кардиология.

**Для цитирования:** Секисова В. Е., Воробьёв А. С., Николаев К. Ю., Урванцева И. А., Донников М. Ю., Коваленко Л. В., Каспарова А. Э., Ратушная Е. А., Безденежных А. И. Генетические детерминанты острых и хронических коронарных синдромов // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 56–63. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-56-63.

Review article

# GENETIC DETERMINANTS OF ACUTE AND CHRONIC CORONARY SYNDROMES

Valeriya E. Sekisova<sup>1,2,4,8,9</sup>, Anton S. Vorobyov<sup>2</sup>, Konstantin Yu. Nikolaev<sup>3</sup>, Irina A. Urvantseva<sup>4</sup>, Maksim Yu. Donnikov<sup>5</sup>, Lyudmila V. Kovalenko<sup>6</sup>, Anzhelika E. Kasparova<sup>7</sup>, Ekaterina A. Ratushnaya<sup>8</sup>, Anastasiya I. Bezdenezhnykh<sup>9</sup>

<sup>1,2,4,8,9</sup>District Cardiological Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia

<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>Surgut State University, Surgut, Russia

<sup>3</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>7</sup>Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>1</sup>valeriyasekissova@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5952-3226>

<sup>2</sup>a.s.vorobyov@google.com, <https://orcid.org/0000-0001-7014-2096>

<sup>3</sup>nikolaevky@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>

<sup>4</sup>priem@cardioc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>

<sup>5</sup>donnikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>

<sup>6</sup>medsurdirector@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

<sup>7</sup>anzkasparova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>

<sup>8</sup>intratio@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3940-8228>

<sup>9</sup>anastasiya.bezdenezhnyh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0128-985X>

**Abstract.** The study aims to determine the genetic determinants related to chronic and acute coronary syndromes, associated with both the adverse prognosis and the fewer complications of cardiovascular diseases, the variants of modern genetic risk scales that allow improving the prognosis methods for risk of adverse outcomes (cardiovascular death, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident) in patients with cardiovascular diseases. Most of the traditionally assessed risk factors, such as blood pressure, smoking, and physical activity levels, are variable, while genetic determinants remain constant throughout life, which provides new prospects in risk-factor assessment and the development of reducing methods for risk of adverse outcomes in patients with cardiovascular diseases. There is no unified approach to the use of genetic scales in practice, despite the established associations of some determinants with the outcome of acute and chronic coronary syndromes.

**Keywords:** chronic coronary syndrome, acute coronary syndrome, genetic risk scales, genome-wide associations

**Funding:** the study was funded by the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences in the framework of the topic "Epidemiological Monitoring of the Population Health and Studying of Molecular-Genetic and Molecular-Biological Mechanisms for the Development of Common Therapeutic Diseases in Siberia in order to Improve Diagnosing, Preventing and Treatment Approaches" (Registration No. 122031700094-5); The Fund of the Scientific and Technological Development of Ugra in the framework of the research project No. 2022-05-04.

**Code:** 3.3.3. Pathophysiology.  
3.1.20. Cardiology.

**For citation:** Sekisova V.E., Vorobyov A.S., Nikolaev K.Yu., Urvantseva I.A., Donnikov M.Yu., Kovalenko L.V., Kasparova A.E., Ratushnaya E.A., Bezdenezhnykh A.I. Genetic Determinants of Acute and Chronic Coronary Syndromes. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 56–63. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-56-63.

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних нескольких десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают наибольший удельный вес в структуре общей заболеваемости и смертности населения Российской Федерации и большинства стран мира. Так, например, по данным Росстата за 2019 г., заболеваемость ССЗ составила 35 чел. на 100 000 населения [1]. По данным ВОЗ, наиболее распространенной причиной смерти является ишемическая болезнь сердца (ИБС), на которую приходится 16 % от общего числа смертей в мире [2].

За последние 5 лет отмечается рост числа пациентов со своевременно диагностированным инфарктом

миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) преимущественно за счет широкого использования маркеров миокардиального повреждения и качественно нового уровня инструментально-лабораторной диагностики [3]. Важно отметить также наметившуюся за последние 10 лет негативную динамику по «омоложению» инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) среди пациентов мужского пола трудоспособного возраста (младше 45 лет) [4].

В 2019 г. на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов впервые был предложен термин «хронический коронарный синдром» (ХКС)

с учетом многофакторности причин развития, течения и прогноза коронарного атеросклероза и ИБС. В группу ХКС были включены пациенты со стенокардией и/или одышкой; с недавно возникшей сердечной недостаточностью (СН) или снижением функции левого желудочка (ЛЖ); бессимптомные или со стабильными симптомами пациенты после реваскуляризации миокарда; пациенты с подозрением на вазоспастическую или микроваскулярную стенокардию и бессимптомные пациенты с подозрением на ИБС. Каждый из перечисленных клинических вариантов ХКС несет в себе высокий риск развития острого коронарного синдрома (ОКС) [5].

Так, вероятность перехода ХКС в ОКС может увеличиться вследствие недостаточного контроля факторов сердечно-сосудистого риска, неадекватной модификации образа жизни и низкой приверженности пациентов к базисной терапии [6]. И, наоборот, сердечно-сосудистый риск может снизиться при надлежащих мероприятиях по вторичной профилактике и выборе оптимальной стратегии лечения.

В современной клинической практике в качестве компонента рискметрии при ХКС/ОКС используют биологические маркеры, такие как высокочувствительный тропонин Т и С-реактивный белок. Однако сывороточные концентрации биомаркеров варьируют в зависимости от различных гемодинамических, нейрогуморальных и фармакологических факторов системной циркуляции, что ограничивает их возможности для долгосрочного прогнозирования риска развития ОКС и других сердечно-сосудистых событий, в то время как генетические детерминанты остаются неизменными на протяжении жизни пациента [7].

В настоящее время международными экспертами обсуждается возможность применения генетического тестирования и шкал генетических рисков в оптимизации подходов к выделению фокусных групп пациентов, нуждающихся в более активной, персонализированной профилактике и лечении ХКС. В настоящем обзоре рассматриваются основные генетические факторы риска развития ХКС и ОКС, методы стратификации риска с использованием полигенных шкал, а также отдельные перспективные направления для исследований в данной быстро развивающейся медицинской области.

**Цель** – рассмотреть генетические детерминанты, связанные с хроническими и острыми коронарными синдромами, ассоциированные как с неблагоприятным прогнозом, так и с меньшим количеством осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, представить варианты современных генетических шкал риска, позволяющие усовершенствовать методики прогнозирования риска неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен обзор данных литературных источников в международных и отечественных базах данных (PubMed, Eselvier, Medscape, Google Scholar, КиберЛенинка, eLIBRARY.RU) по вопросу генетических детерминант, связанных с хроническими и острыми коронарными синдромами, а также полигенных шкал риска. Проанализированы обзоры рандомизированных контролируемых клинических исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### **Полногеномные ассоциативные исследования и однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП).**

По мере развития лабораторных технологий и повышения доступности полногеномных исследований активно стали развиваться методы анализа «больших данных». Такого характера научные исследования в зарубежной литературе принято называть полногеномными ассоциативными исследованиями (genome-wide association studies, GWAS). Они включают в себя большой перечень исследуемых ОНП на обширных выборках пациентов.

Например, в исследовании I. Ntalla и соавт. [8] изучались полногеномные ассоциации 425 196 образцов из Биобанка Великобритании (UK Biobank) у лиц с различными ССЗ, включая внезапную сердечную смерть, которые могут быть выявлены на ранних этапах развития на основе полногеномного анализа. Были получены данные об ассоциациях между семейной гиперхолестеринемией (СГХС), ОКС и мигренью. Показательной явилась ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов, детерминирующих развитие как ХКС, так и СН, что согласуется с клиническими данными в контексте этапности сердечно-сосудистого континуума. В то же время, в связи с относительно низкой распространенностью, не было получено достаточно четких геномных ассоциаций между развитием внезапной сердечной смерти, с одной стороны, и врожденными пороками сердца, систолической дисфункцией миокарда – с другой.

Результаты проведенных GWAS свидетельствуют о взаимосвязи целого ряда ОНП с развитием ХКС и ОКС, восемь из таких взаимосвязей были установлены в российской популяции [9]. В то же время, метаанализ R. S. Patel и соавт. [10] не выявил значимой связи между локусами хромосомы 9p21 и развитием ОКС и смертности от всех причин у европейцев с установленным ХКС, но была обнаружена слабая связь ОНП хромосомы 9p21 с потребностью в последующей реваскуляризации миокарда на фоне прогрессирующего атеросклероза.

Отмеченные выше ОНП были дополнительно изучены в ряде российских исследований для оценки возможностей прогнозирования клинических исходов у пациентов с ОКС и ХКС. Так, в исследовании Н. Г. Ложкиной и соавт. [4] изучены отдаленные исходы ОКС и выявлены три ОНП, ассоциированных со снижением риска сердечно-сосудистой смерти (генотипы AA (rs10757278), GG (rs 1333049), AA (rs4804611)), а также один генотип AC (rs2549513), который ассоциировался с увеличением риска неблагоприятного исхода у мужчин старше 55 лет.

П. А. Шестерня и соавт. [11] также оценивали ассоциации двух ОНП (rs10757278, rs13333049) с риском развития ИМ, фокусируя внимание на ОКС у лиц молодого возраста. Установлено, что риск-аллели С (rs13333049) и G (rs10757278) являлись предикторами развития ИМ в молодом возрасте вне зависимости от наличия традиционных внешнесредовых факторов риска и отягощенного анамнеза. При сопоставлении с результатами шкалы SCORE носительство риск-аллеля С (rs13333049) обладало большим предсказательным значением для пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска.

К сожалению, накопленных вариантов ОНП в отечественных исследованиях на отдельных этнических

группах российской популяции недостаточно для экстраполяции данных на всю этногеномику населения России. Следовательно, это научное направление требует накопления региональных генетических данных и создания федерального генетического регистра посредством многоцентровой межрегиональной кооперации.

**Новые генетические маркеры развития ОКС и ХКС. Циркулирующая микроРНК.** Определение уровня циркулирующих биологических маркеров повреждения миокарда в крови, таких как тропонин Т, миоглобин, кардиальный белок, связывающий жирные кислоты, или фракция МВ креатинфосфокиназы, являются высокоинформативными в диагностике и оценке прогноза ОКС. Однако в связи с относительно запоздалым диагностическим «срабатыванием» этих молекул, а также возможностью наличия у пациентов некардиальных причин повышения этих биомаркеров международными исследователями продолжают поиски более ранних маркеров с такой же высокой чувствительностью и специфичностью.

В последние годы в качестве потенциально нового класса генетических детерминант различными авторами рассматриваются малые молекулы рибонуклеиновой кислоты (микроРНК) с учетом их разнообразных и специфичных для тканей и клеток биологических функций. Молекула микроРНК представляет собой 21-нуклеотидную цепь, которая участвует в большом количестве генетических регуляторных механизмов живых организмов. Выявлена ключевая роль микроРНК в нарушении баланса пролиферации, дифференцировки и апоптоза при развитии различных заболеваний [12]. Таким образом, циркулирующая микроРНК может быть как продуктом мертвых клеток, так и сигналом клеточного ответа живой клетки на биологическую стимуляцию.

O. S. Samani и соавт. [13] рассматривают микроРНК в качестве высокочувствительного генетического маркера ОКС, аргументируя свою позицию тем, что оценка микроРНК может дополнять клиническую ценность сердечного тропонина I: выявлены ассоциации уровня микроРНК с размерами зоны ишемии и некроза миокарда в первые 3 часа от развития симптомов ОКС. Авторами предприняты попытки разработки мультимаркерного индекса (микроРНК, тропонин I и копептин), повышающего диагностику ОКС в первые 1–3 часа от начала его симптомов.

A. Kaug и соавт. [14] провели систематический обзор исследований, в которых микроРНК изучались в качестве биомаркеров при хронических и острых коронарных синдромах. По результатам анализа, авторы сделали заключение о перспективах и проблемах данного направления диагностики. Согласно их заключению, микроРНК являются многообещающими биомаркерами, специфичными для конкретных заболеваний, которые могут дополнить традиционные биомаркеры различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые. Некоторые микроРНК, такие как miR-499, показали корреляцию между уровнем градиента их концентрации и повреждением миокарда, причем большее повреждение миокарда связано с более высокой концентрацией циркулирующей микроРНК. Однако поскольку обнаружение микроРНК может сильно различаться в зависимости от используемых методов и технологий, дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию

методологии обнаружения микроРНК и разработку «золотого» стандарта диагностики с применением автоматизации для сокращения времени анализа и повышения его диагностической значимости.

**Длина теломерных участков – детерминанта развития ССЗ.** Теломеры – концевые участки хромосом, представленные высококонсервативными гексануклеотидными повторами, которые связаны с белками шелтеринового комплекса (белкового комплекса, защищающего теломеры млекопитающих от механизмов репарации ДНК) и служат в основном для поддержания стабильности генома в раундах клеточного цикла. Деление соматических клеток сопровождается естественным укорочением теломерных участков за счет концевой недорепликации, связанной с неспособностью ДНК-полимеразы синтезировать копию ДНК с самого конца [15]. При этом рядом авторов показано, что уменьшение длины теломеров зафиксировано при ХКС и сахарном диабете 2-го типа (СД 2 типа) [16, 17].

В исследовании Н. А. Дорошук [18] были изучены ассоциации длины теломеров с риском отдаленных неблагоприятных исходов у больных ХКС. Установлено, что уменьшение длины теломеров ниже 61,4 относительных единиц у больных ХКС в возрасте 53–67 лет увеличивает риск развития неблагоприятного исхода (ИМ или острого нарушения мозгового кровообращения) в 2,4 раза, а укорочение теломеров на 19% увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 5 лет. При этом данный генетический маркер может существовать в неизменном виде значительное время, что дает ему преимущество перед существующими биомаркерами, отличающимися вариабельностью и невысокой устойчивостью в системном кровотоке.

Важно отметить, что большинство исследований в этом направлении являются экспериментальными (на мышах). Результаты этих работ разнородны и не могут быть адекватно экстраполированы на человеческую популяцию, о чем и сообщают в своем обзоре Т. Меуер и соавт. [19]. Исследователи обратили внимание на эпигенетическую составляющую в наследовании размеров теломер в зиготе, обусловленную значительной изменчивостью на фоне воздействия факторов внешней среды. Было также показано, что генетически детерминированные укороченные теломеры являются независимым предиктором высокого риска развития ССЗ. Более того, авторы также указывают на окислительный стресс как основную причину укорочения теломер и связанное с ним повышение риска развития ХКС.

Кроме того, окислительный стресс, как главный фактор укорочения теломер, может обуславливать развитие не только атеросклероза, но и других мультифакторных неинфекционных заболеваний (рак, СД 2 типа). Следовательно, длина теломер является одним из перспективных маркеров прогнозирования развития ХКС и ОКС, что обуславливает необходимость проведения более масштабных исследований.

**Полигенные шкалы сердечно-сосудистого риска.** Оценка генетического риска является самым ранним измеримым показателем сердечно-сосудистого прогноза. Полигенные шкалы риска как предиктивные модели рассматриваются в качестве инструмента раннего выявления пациентов с высоким риском развития ХКС/ОКС. Для этих целей были предложены но-

вые метрики, такие как интегрированное улучшение дискриминации (integrated discrimination index, IDI) и индекс чистой реклассификации (net reclassification improvement, NRI), специально разработанные для включения новых (в том числе генетических) факторов риска в уже существующие шкалы риска [20].

Однако большим препятствием для широкого внедрения полигенных шкал риска является генетическая вариабельность человеческой популяции. Так, например, описаны различия в частотах встречаемости двух дефектных аллелей гена *CYP2C19*, определяющих изменения в механизмах биотрансформации ксенобиотиков (в т. ч. лекарственных препаратов): у европеоидов и негроидов – 1–8%, у лиц монголоидной расы – 13–23%, что, несомненно, является значимым различием на уровне популяции [21].

Исследования полногеномных ассоциаций позволили идентифицировать более 100 локусов в геноме, связанных с ХКС, в свою очередь, генетические шкалы риска, основанные на GWAS, показали высокую чувствительность и специфичность для выявления случаев ХКС у лиц европеоидной расы.

В частности, A. Khera и соавт. [22] в своих исследованиях использовали алгоритм LDpred (linkage disequilibrium) для моделирования неравновесного сцепления и размера эффекта гена на развитие ХКС по данным Биобанка Великобритании, который включает более 6 млн генетических вариаций маркеров ХКС по всему геному. Данное исследование продемонстрировало, что с помощью полигенной шкалы риска GPS (Genome-wide Polygenic Score) удалось выявить значительное количество лиц, которые имеют мутации, повышающие риск развития ХКС и СН ишемической этиологии.

В исследовании M. Inoue и соавт. [23] риска развития ХКС на основе шкалы metaGRS (meta-genomic risk score) оценка с использованием генетических шкал риска была более достоверной, по сравнению с оценкой традиционных факторов риска, таких как курение или артериальная гипертензия.

Базируясь на опыте европейских исследований, L. Xiangfeng и соавт. [24] провели масштабное исследование на восточноазиатской популяции 2800 пациентов с ССЗ (включая ИБС, СД 2 типа, острое нарушение мозгового кровообращения или ИМ в анамнезе) и 2055 пациентов контроля без документально подтвержденных ССЗ. Обеим группам пациентов помимо определения традиционных факторов риска (курение, уровень глюкозы и холестерина в крови, индекс массы тела, уровень артериального давления) были проведены полногеномные исследования, результаты которых были оценены с помощью генетических шкал риска Pooled Cohort Equations (PCEs) и QRISK (QRE-SEARCH Cardiovascular Risk Algorithm). После пересмотра рисков развития сердечно-сосудистых событий с учетом генетических шкал пациенты средней группы риска перешли в категорию высокого риска с учетом генетических детерминант неблагоприятного исхода (сердечно-сосудистой смерти). Таким образом, результаты данного исследования согласуются с исследованиями европейской популяции и показывают значимый вклад генетических факторов в развитие осложнений ССЗ.

Международные эксперты не продемонстрировали единой точки зрения по поводу применения генетических шкал в кардиологической практике.

Установленный генетический риск модифицировать невозможно, а его оглашение здоровому человеку может вызвать психологическую травму (вплоть до развития фобий и депрессии). Поэтому данный подход более уместен у пациентов, у которых уже имеются клинические или субклинические проявления заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ХКС или атеросклероз периферических артерий. В таком случае генетические шкалы риска позволяют персонализированным путем подойти к наблюдению и лечению пациента, а при высоком генетическом риске предложить альтернативные методы наблюдения (например, телемедицинские технологии) с целью повышения приверженности к диагностике и лечению.

Однако результаты исследования A. Torkaamanі и соавт. [25] продемонстрировали, что пациенты в возрасте до 50 лет, входящие в верхний квартиль биологического риска, имеют возможность компенсировать его за счет модификации образа жизни, снижая относительный риск развития ХКС практически в 2 раза. Похожие результаты показывает исследование A. Khera и соавт. [26], где подчеркивается значение диеты и физических упражнений в модификации генетического риска. Также это исследование показало, что наилучшие прогнозы имелись у пациентов с благоприятным генетическим профилем, придерживающихся здорового образа жизни, подчеркивается также важность немедикаментозных методов профилактики развития коронарного атеросклероза.

Опубликованы результаты исследований, показывающие, что стратификация геномного риска может прогнозировать смертность от всех причин у пациентов, которым была проведена коронароангиография (КАГ) и оценка традиционных факторов риска. Так, в работе M. Levin и соавт. [27] было исследовано 1503 участника, которым проводилась КАГ с целью верификации КБС. У лиц с высоким полигенным риском значительно повышалась 5-летняя смертность от всех причин с учетом результатов КАГ и оценки традиционных факторов риска. Причем наиболее высокий риск наблюдался у лиц молодого возраста без ангиографических признаков коронарного атеросклероза.

Установление при сборе анамнеза наличия подтвержденных ССЗ у ближайших родственников пациента, особенно проявившихся в молодом возрасте, в частности ОКС и ХКС, СД 2 типа и внезапной сердечной смерти, имеет не меньшую клиническую и диагностическую ценность, чем расчет риска по генетическим шкалам, но требует гораздо меньше усилий со стороны врача, особенно в рамках ограниченного по времени амбулаторного приема. Поэтому выполнение полигенного теста несет в себе по-прежнему ряд контрверсий, касающихся эффективности и целесообразности его использования в клинической практике.

При этом важно понимать, что данные полигенного анализа могут существенно дополнить информацию о классических факторах риска, персонализируя подход к каждому конкретному пациенту.

Вероятно, одним из перспективных направлений в разработке методов прогнозирования клинических исходов ОКС и ХКС станет создание интегральных шкал стратификации риска, содержащих в себе генетические и негенетические факторы.

**Применение тестирования ОНП в клинической практике и персонализированной терапии.** Изменение активности белков, участвующих в транспорте

и метаболизме лекарственных препаратов, является одной из причин неэффективности терапии, что может грозить осложнениями, особенно в первые 12 месяцев после перенесенного ОКС. Изменение функциональной активности белков чаще всего связано с полиморфизмом кодирующих их генов.

Одним из самых распространенных антитромбоцитарных препаратов, применяемых на территории Российской Федерации, является Клопидогрел. Его метаболизм регулируется Р-гликопротеином и системой цитохромов P450. Известны гены, кодирующие эти белковые комплексы – *ABCВ1* и *CYP2C19* соответственно. Так, полиморфные варианты \*2 и \*3 *CYP2C19* ассоциированы со снижением активности фермента и развитием парадоксальной реакции на прием Клопидогрела в виде увеличения риска возникновения тромбоза стента и повышением риска смерти от сердечно-сосудистых событий практически вдвое. В исследовании GRAVITAS была доказана эффективность назначения нагрузочной дозы Клопидогрела у этой категории пациентов [28]. В таких случаях исследование генетического профиля на догоспитальном этапе или в приемном отделении может сориентировать клинициста относительно оптимальной стратегии подбора антитромбоцитарной терапии пациенту, снижая риск тромбоза стента и смерти от осложненной ОКС.

При рассмотрении вопроса практического применения вышеописанных методик важно учитывать время выполнения молекулярного теста (turnaround time, TAT), которое в большинстве случаев непродолжительно, однако экономически целесообразно само исследование проводить для нескольких (иногда и десятков) образцов биоматериала одновременно. С этой точки зрения весьма перспективным представляется использование методов секвенирования нового поколения (new generation sequencing, NGS) в качестве ведущего научного метода для ретроспективного анализа биобанка образцов с четкими критериями включения/исключения. В то же время для выполнения индивидуальных, в том числе по «cito», исследований в клинической практике перспективным является разработка и внедрение молекулярных методик, основанных на анализе кривых плавления высокого разрешения (high resolution melting analysis,

HRMA). В основе метода лежит анализ флуоресценции кривых плавления продуктов амплификации, полученных при контролируемом нагреве термоблока амплификатора, с помощью специализированного коммерческого программного обеспечения. Данный метод не требует дополнительной обработки образцов после проведения ПЦР (что чревато контаминацией ампликонами). В комбинации с ПЦР в режиме реального времени данный подход позволяет выполнять простой, полуавтоматический и экономически эффективный анализ образца на наличие мутаций/ОНП в образце [29].

Рядом исследователей [30] разработаны надежные тест-системы, позволяющие проводить быстрое сканирование экзонов и экзон-интронных границ целевого гена (генов), используя в качестве матрицы образцы геномной ДНК (гДНК), методом HRM-анализа. Более того, модификация метода метил-специфичного анализа кривых плавления (MS-HRM) позволяет проводить эпигенетические исследования статуса метилирования промоторов в целевых генах, в том числе гене теломеразы *hTERT* [31].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетические исследования открыли новую веху в диагностике и рискметрии сердечно-сосудистых заболеваний, однако «белых пятен» по-прежнему остается множество. Основная проблема – отсутствие международного банка биомедицинских данных, содержащего этногенетические особенности различных человеческих популяций планеты. Нет единого подхода к использованию генетических шкал в практике несмотря на установленные однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с риском развития хронического или острого коронарного синдрома и их осложнений. С целью уменьшения затратности и упрощения процесса диагностики требуется разработка новых систем детекции генетических детерминант, обладающих чувствительностью и специфичностью наравне с методом ПЦР в реальном времени.

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

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

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Здравоохранение // Федер. служба гос. статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 02.02.2023).
2. 10 ведущих причин смерти в мире // Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 02.02.2023).
3. Аверков О. В., Дупляков Д. В., Гиляров М. Ю. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Рос. кардиолог. журн. 2020. Т. 25, № 11. С. 4103.
4. Шестерня П. А., Никулина С. Ю., Шульман В. А. и др. Перспективы использования генотипирования полиморфизмов хромосомы 9p21 с целью стратификации риска инфаркта миокарда у лиц молодого возраста // Клиницист. 2013. № 2. С. 18–22.
5. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: the Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020. Vol. 41, No. 3. P. 407–477.

### REFERENCES

1. Zdravookhranenie. Federal State Statistics Service. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (accessed: 02.02.2023). (In Russian).
2. The Top 10 Causes of Death. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed: 02.02.2023). (In Russian).
3. Averkov O. V., Duplyakov D. V., Gilyarov M. Yu. et al. 2020 Clinical Practice Guidelines for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020. Vol. 25, No. 11. P. 4103. (In Russian).
4. Shesternya P. A., Nikulina S. Yu., Shulman V. A. et al. Prospects for the Use of Genotyping for Chromosome 9p21.3 Polymorphisms for Myocardial Infarction Risk Stratification in Young People. The Clinician. 2013. No. 2. P. 18–22. (In Russian).
5. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: the Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020. Vol. 41, No. 3. P. 407–477.

6. Рабочая группа Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома // Рос. кардиолог. журн. 2020. № 2. С. 119–182.
7. Libby P., Gerszten R. E., Ridker P. M. Biomarkers, Proteomics, Metabolomics, and Personalized Medicine. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2014. P. 84–93.
8. Ntalla I., Kanoni S., Zeng L. et al. Genetic Risk Score for Coronary Disease Identifies Predispositions to Cardiovascular and Non-cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2019. Vol. 73, No. 23. P. 2932–2942.
9. Maksimov V. N., Orlov P. S., Ivanova A. A., Lozhkina N. G., Kuimov A. D., Savchenko S. V., Novoselov V. P., Voevoda M. I., Malyutina S. K. Complex Evaluation of the Significance of Populational Genetic Markers Associated with Myocardial Infarction and Risk Factors. *Russian Journal of Cardiology.* 2017. Vol. 10. P. 33–41. (In Russian).
10. Patel R. S., Schmidt A. F., Tragante V. et al. Association of Chromosome 9p21 with Subsequent Coronary Heart Disease Events: A GENIUS-CHD Study of Individual Participant Data. *Circ Genom Precis Med.* 2019. Vol. 12, No. 4. P. e002471.
11. Шестерня П. А., Никулина С. Ю., Шульман В. А. и др. Перспективы использования генотипирования полиморфизмов хромосомы 9p21. 3 с целью стратификации риска инфаркта миокарда у лиц молодого возраста // Клиницист. 2013. № 2. С. 18–22.
12. Кашапова А. Т., Гилязова И. Р. Общая характеристика и биогенез микроРНК // Молодеж. науч. форум: естеств. и мед. науки. 2016. № 3. С. 18–21.
13. Shirvani Samani O., Meder B. MicroRNA Assays for Acute Coronary Syndromes. *Diagnosis.* 2016. Vol. 3, No. 4. P. 183–188.
14. Kaur A., Mackin S. T., Schlosser K. et al. Systematic Review of MicroRNA Biomarkers in Acute Coronary Syndrome and Stable Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Res.* 2020. Vol. 116, No. 6. P. 1113–1124.
15. Bernadotte A., Mikhelson V. M., Spivak I. M. Markers of Cellular Senescence. Telomere Shortening as a Marker of Cellular Senescence. *Aging (Albany NY).* 2016. Vol. 8, No. 1. P. 3–11.
16. Rezvan A. Telomeres, Oxidative Stress, and Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2017. Vol. 38, No. 41. P. 3105–3107.
17. Willeit P., Raschenberger J., Heydon E. E. et al. Leucocyte Telomere Length and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: New Prospective Cohort Study and Literature-Based Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No. 11. P. e112483.
18. Дорошчук Н. А., Ланкин В. З., Тихазе А. К. и др. Длина теломеров как биомаркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца // Терапевт. архив. 2021. Т. 93, № 1. С. 20–24.
19. De Meyer T., Nawrot T., Bekaert S. et al. Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018. Vol. 72, No. 7. P. 805–813.
20. Leening M. J. G., Steyerberg E. W., Van Calster B., D'Agostino R. B. Sr, Pencina M. J. Net Reclassification Improvement and Integrated Discrimination Improvement Require Calibrated Models: Relevance from a Marker and Model Perspective. *Stat Med.* 2014. Vol. 33, No. 19. P. 3415–3418.
21. Киреева В. В., Кох Н. В., Лифшиц Г. И. и др. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты // Рос. кардиолог. журн. 2014. № 10. С. 64–68.
22. Khera A. V., Chaffin M., Aragam K. G. et al. Genome-Wide Polygenic Scores for Common Diseases Identify Individuals with Risk Equivalent to Monogenic Mutations. *Nature Genetics.* 2018. Vol. 50, No. 9. P. 1219–1224.
23. Inouye M., Abraham G., Nelson C. P. et al. Genomic Risk Prediction of coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018. Vol. 72, No. 16. P. 1883–1893.
24. Lu X., Liu Z., Cui Q. et al. A Polygenic Risk Score Improves Risk Stratification of coronary Artery Disease: A Large-Scale Prospective Chinese Cohort Study. *Eur Heart J.* 2022. Vol. 43, No. 18. P. 1702–1711.
25. Torkamani A., Wineinger N. E., Topol E. J. The Personal and Clinical Utility of Polygenic Risk Scores. *Nature Reviews Genetics.* 2018. Vol. 19, No. 9. P. 581–590.
6. The Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Russian Journal of Cardiology.* 2020. No. 2. P. 119–182. (In Russian).
7. Libby P., Gerszten R. E., Ridker P. M. Biomarkers, Proteomics, Metabolomics, and Personalized Medicine. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2014. P. 84–93.
8. Ntalla I., Kanoni S., Zeng L. et al. Genetic Risk Score for Coronary Disease Identifies Predispositions to Cardiovascular and Non-cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2019. Vol. 73, No. 23. P. 2932–2942.
9. Maksimov V. N., Orlov P. S., Ivanova A. A., Lozhkina N. G., Kuimov A. D., Savchenko S. V., Novoselov V. P., Voevoda M. I., Malyutina S. K. Complex Evaluation of the Significance of Populational Genetic Markers Associated with Myocardial Infarction and Risk Factors. *Russian Journal of Cardiology.* 2017. Vol. 10. P. 33–41. (In Russian).
10. Patel R. S., Schmidt A. F., Tragante V. et al. Association of Chromosome 9p21 with Subsequent Coronary Heart Disease Events: A GENIUS-CHD Study of Individual Participant Data. *Circ Genom Precis Med.* 2019. Vol. 12, No. 4. P. e002471.
11. Shesternya P. A., Nikulina S. Yu., Shulman V. A. et al. Prospects for the Use of Genotyping for Chromosome 9p21.3 Polymorphisms for Myocardial Infarction Risk Stratification in Young People. *The Clinician.* 2013. No. 2. P. 18–22. (In Russian).
12. Kashapova A. T., Gilyazova I. R. Obschchaia kharakteristika i biogenez mikroRNK. *Molodezh. nauch. forum: estestv. i med. nauki.* 2016. No. 3. P. 18–21. (In Russian).
13. Shirvani Samani O., Meder B. MicroRNA Assays for Acute Coronary Syndromes. *Diagnosis.* 2016. Vol. 3, No. 4. P. 183–188.
14. Kaur A., Mackin S. T., Schlosser K. et al. Systematic Review of MicroRNA Biomarkers in Acute Coronary Syndrome and Stable Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Res.* 2020. Vol. 116, No. 6. P. 1113–1124.
15. Bernadotte A., Mikhelson V. M., Spivak I. M. Markers of Cellular Senescence. Telomere Shortening as a Marker of Cellular Senescence. *Aging (Albany NY).* 2016. Vol. 8, No. 1. P. 3–11.
16. Rezvan A. Telomeres, Oxidative Stress, and Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2017. Vol. 38, No. 41. P. 3105–3107.
17. Willeit P., Raschenberger J., Heydon E. E. et al. Leucocyte Telomere Length and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: New Prospective Cohort Study and Literature-Based Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No. 11. P. e112483.
18. Doroshchuk N. A., Lankin V. Z., Tikhaze A. K. et al. Telomere Length as a Biomarker of the Risk of Cardiovascular Complications in Patients with Coronary Heart Disease. *Terapevt. arkhiv.* 2021. Vol. 93, No. 1. P. 20–24. (In Russian).
19. De Meyer T., Nawrot T., Bekaert S. et al. Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018. Vol. 72, No. 7. P. 805–813.
20. Leening M. J. G., Steyerberg E. W., Van Calster B., D'Agostino R. B. Sr, Pencina M. J. Net Reclassification Improvement and Integrated Discrimination Improvement Require Calibrated Models: Relevance from a Marker and Model Perspective. *Stat Med.* 2014. Vol. 33, No. 19. P. 3415–3418.
21. Kireeva V. V., Kokh N. V., Lifshits G. I. et al. Endothelial Dysfunction as Cornerstone of Cardiovascular Events: Molecular and Pharmaceutical Aspects. *Russian Journal of Cardiology.* 2014. No. 10. P. 64–68. (In Russian).
22. Khera A. V., Chaffin M., Aragam K. G. et al. Genome-Wide Polygenic Scores for Common Diseases Identify Individuals with Risk Equivalent to Monogenic Mutations. *Nature Genetics.* 2018. Vol. 50, No. 9. P. 1219–1224.
23. Inouye M., Abraham G., Nelson C. P. et al. Genomic Risk Prediction of coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018. Vol. 72, No. 16. P. 1883–1893.
24. Lu X., Liu Z., Cui Q. et al. A Polygenic Risk Score Improves Risk Stratification of coronary Artery Disease: A Large-Scale Prospective Chinese Cohort Study. *Eur Heart J.* 2022. Vol. 43, No. 18. P. 1702–1711.
25. Torkamani A., Wineinger N. E., Topol E. J. The Personal and Clinical Utility of Polygenic Risk Scores. *Nature Reviews Genetics.* 2018. Vol. 19, No. 9. P. 581–590.

26. Khera A. V., Emdin C. A., Drake I. et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375, No. 24. P. 2349–2358.
27. Levin M. G., Kember R. L., Judy R. et al. Genomic risk Stratification Predicts All-Cause Mortality after Cardiac Catheterization. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018. Vol. 11, No. 11. P. e002352.
28. Price M. J., Berger P. B., Teirstein P. S. et al. Standard-vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing after Percutaneous Coronary Intervention: The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA*. 2011. Vol. 305, No. 11. P. 1097–1105.
29. Pryor R. J., Myrick J. T., Palais R. A. et al. High-Speed Melting Analysis: The Effect of Melting Rate on Small Amplicon Microfluidic Genotyping. *Clinical Chemistry*. 2017. Vol. 63, No. 10. P. 1624–1632.
30. Донников М. Ю., Мещеряков В. В. Поиск генных мутаций при муковисцидозе у детей методом анализа кривых плавления // Сиб. науч. мед. журн. 2018. Т. 38, № 2. С. 13–21.
31. Hussmann D., Hansen L. L. Methylation-Sensitive High Resolution Melting (MS-HRM). *Methods in Molecular Biology*. 2018. Vol. 1708. P. 551–571.
26. Khera A. V., Emdin C. A., Drake I. et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375, No. 24. P. 2349–2358.
27. Levin M. G., Kember R. L., Judy R. et al. Genomic risk Stratification Predicts All-Cause Mortality after Cardiac Catheterization. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018. Vol. 11, No. 11. P. e002352.
28. Price M. J., Berger P. B., Teirstein P. S. et al. Standard-vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing after Percutaneous Coronary Intervention: The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA*. 2011. Vol. 305, No. 11. P. 1097–1105.
29. Pryor R. J., Myrick J. T., Palais R. A. et al. High-Speed Melting Analysis: The Effect of Melting Rate on Small Amplicon Microfluidic Genotyping. *Clinical Chemistry*. 2017. Vol. 63, No. 10. P. 1624–1632.
30. Donnikov M. Yu., Meshcheryakov V. V. The Search for Gene Mutations at Cystic Fibrosis in Children by the Method of High-Resolution Melting Analysis. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2018. Vol. 38, No. 2. P. 13–21. (In Russian).
31. Hussmann D., Hansen L. L. Methylation-Sensitive High Resolution Melting (MS-HRM). *Methods in Molecular Biology*. 2018. Vol. 1708. P. 551–571.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**В. Е. Секисова** – аспирант, ассистент.

**А. С. Воробьев** – кандидат медицинских наук, доцент.

**К. Ю. Николаев** – доктор медицинских наук, профессор.

**И. А. Урванцева** – кандидат медицинских наук, главный врач.

**М. Ю. Донников** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

**Л. В. Коваленко** – доктор медицинских наук, профессор.

**А. Э. Каспарова** – доктор медицинских наук, профессор.

**Е. А. Ратушная** – врач сердечно-сосудистый хирург.

**А. И. Безденежных** – клинический ординатор.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**V. E. Sekisova** – Postgraduate, Assistant Professor.

**A. S. Vorobyov** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.

**K. Yu. Nikolaev** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

**I. A. Urvantseva** – Candidate of Sciences (Medicine), Chief Medical Officer.

**M. Yu. Donnikov** – Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher.

**L. V. Kovalenko** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

**A. E. Kasparova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

**E. A. Ratushnaya** – Cardiovascular Surgeon.

**A. I. Bezdenzhnykh** – Resident Medical Officer.

# ПСИХОГЕННЫЕ СТРЕСС-ЗАВИСИМЫЕ ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Александра Дмитриевна Дели<sup>1✉</sup>, Анжелика Эдуардовна Каспарова<sup>2</sup>,  
Ольга Геннадьевна Литовченко<sup>3</sup>, Виктория Сергеевна Шелудько<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

<sup>1,4</sup>Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

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

<sup>1</sup>Deli\_Alexandra@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0540-3170>

<sup>2</sup>anzkasparova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>

<sup>3</sup>olgalitovchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8368-2590>

<sup>4</sup>victoriasheludko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7814-6005>

**Аннотация.** Цель – представить современную оценку психогенных стресс-зависимых факторов и механизмов формирования нарушений менструальной функции. Проведен анализ 94 источников литературы из баз данных PubMed, Web of Science, журналов ВАК и РИНЦ по проблеме хронических нарушений менструальной функции, обусловленных наличием психогенных стресс-зависимых факторов, связанных с условиями проживания, и метаболическими нарушениями, в частности ожирением и перенесенной коронавирусной инфекцией. Влияние неблагоприятных факторов внешней среды на формирование нейроэндокринных синдромов и нарушения менструальной функции у женщин реализуются через изменения психогенного состояния, активацию симпатического звена вегетативной нервной системы, нарушения нейроэндокринной регуляции и другие механизмы, следствием чего являются формирование метаболических нарушений и иммунодефицита, а также нарушения менструальной функции, определяющие особенности течения инфекционного процесса.

**Ключевые слова:** психогенные состояния, вегетативная нервная система, нарушения менструальной функции, аномальные маточные кровотечения, новая коронавирусная инфекция, ожирение, поликистозные яичники, долговременная адаптация

**Шифр специальности:** 3.3.3. Патологическая физиология.  
3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Для цитирования:** Дели А. Д., Каспарова А. Э., Литовченко О. Г., Шелудько В. С. Психогенные стресс-зависимые факторы и механизмы формирования нарушений менструальной функции // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 64–73. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-64-73.

Review article

## PSYCHOGENIC STRESS-DEPENDENT FACTORS AND MECHANISMS OF MENSTRUAL DISORDERS DEVELOPMENT

Aleksandra D. Deli<sup>1✉</sup>, Anzhelika E. Kasparova<sup>2</sup>, Olga G. Litovchenko<sup>3</sup>, Viktoriya S. Sheludko<sup>4</sup>

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

<sup>1,4</sup>Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

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

<sup>1</sup>Deli\_Alexandra@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0540-3170>

<sup>2</sup>anzkasparova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>

<sup>3</sup>olgalitovchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8368-2590>

<sup>4</sup>victoriasheludko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7814-6005>

**Abstract.** The study aims to present a modern view on psychogenic stress-dependent factors and mechanisms of menstrual disorder development. 94 scientific works were selected from PubMed and Web of Science, as well as the Higher Attestation Commission and RISC journals to analyze the problem of chronic menstrual disorders caused by the presence of psychogenic stress-dependent factors, associated with living conditions, and metabolic disor-

ders, in particular, obesity and coronavirus infection. Unfavorable environmental factors influence the development of neuroendocrine syndromes and menstrual disorders in women via changes in the psychogenic state, activation of the sympathetic link of the autonomic nervous system, disorders of neuroendocrine regulation, and other mechanisms. This results in the development of metabolic disorders, menstrual disorders, and immunodeficiency, which determine the infectious process characteristics.

**Keywords:** psychogenic conditions, autonomic nervous system, menstrual disorder, abnormal uterine bleeding, novel coronavirus infection, obesity, polycystic ovaries, long-term adaptation

**Code:** 3.3.3. Pathophysiology.

3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.

**For citation:** Deli A. D., Kasparova A. E., Litovchenko O. G., Sheludko V. S. Psychogenic Stress-Dependent Factors and Mechanisms of Menstrual Disorders Development. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 64–73. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-64-73.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема нарушений менструальной функции актуальна в практике врача акушера-гинеколога и один из частых поводов для беспокойства женщин и обращения к врачу [1–2]. Изменения характера менструальной функции в 60% случаев сопровождаются снижением фертильности у женщин репродуктивного возраста и формированием гинекологической патологии [3]. Менструальные нарушения широко распространены в популяции, их частота в зависимости от региона проживания составляет от 10 до 30%. С начала XXI в. отмечается увеличение частоты расстройств менструальной функции на 68,4%, а женского бесплодия – на 76,4% [3–5].

Уровень заболеваемости и частоты выявления менструальной дисфункции в северных широтах значительно превышает показатели по Российской Федерации, определяя социальную значимость данной проблемы [2, 6]. По официальному статистическим данным департамента здравоохранения ХМАО-Югры [2], частота постановки диагноза «расстройства менструальной функции» на территории округа в 2020 г. составила 2 499,4 на 100 000 женского населения в возрасте 18 лет и старше. В этот же период аналогичный показатель по РФ составил 1 292,8 на 100 000 женского населения, что наглядно демонстрирует 2-кратное превышение данной заболеваемости на территории субарктического региона [2].

В настоящее время наличие нарушений менструальной функции отражено в различных определениях. Терминологическое многообразие для описания нарушений менструального цикла (НМЦ) обусловлено его многоступенчатой регуляцией и многообразием причин. НМЦ могут быть следствием дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, формирующейся под влиянием как экзо-, так и эндогенных факторов: стресс, нарушение пищевого поведения, нарушение циркадных ритмов вследствие нарушения сна, органических поражений (опухоли, инфекции и др.). Среди основных причин нарушений регуляции репродуктивной системы выделяют стрессовый фактор и нарушение метаболических процессов, оказывающих влияние на метаболизм и продукцию центральных гормонов [7–9].

В МКБ 10-го пересмотра нарушения овариально-менструальной функции имеют коды N91, N92, N93, N94 и включают следующие виды расстройств менструальной функции: отсутствие менструаций; первичная аменорея; вторичная аменорея; аменорея неуточненная; первичная олигоменорея; вторичная

олигоменорея; олигоменорея неуточненная, аномальные маточные кровотечения (АМК), дисменорея. Как известно, физиологическая длительность менструального цикла составляет от 21 до 35 дней с одинаковой периодичностью и продолжительностью кровотечений от 2 до 7 дней. Количество теряемой менструальной крови не превышает 80 мл, отсутствует болевой синдром, не нарушается трудоспособность и качество жизни женщины [8].

Женская репродуктивная система регулируется по иерархическому принципу. Координирующую роль в этой регуляции выполняет центральная нервная система (кора головного мозга и экстрагипоталамические структуры), которая через продукцию нейротрансмиттеров (катехоламины, норадреналин, серотонин, эндогенные опиоидные (морфиноподобные) нейропептиды, дофамин, кисспептин и др. продукты KNDу нейронов), обратную связь в работе гипоталамуса, гипофиза и яичников обеспечивает менструальную и репродуктивную функции и параллельно – ряд контрольно-коммуникативных задач по их реализации [8–10].

Изменения функционального состояния репродуктивной системы могут возникать на фоне различных экзогенных причин: стрессовых реакций (острых и хронических); смены климатических условий проживания даже в анамнезе предшествующих 1–3 поколений; психических и физических перегрузок; острых и хронических инфекций, а также эндогенных факторов, формирующихся вторично, например, при ожирении, ведущем к нарушениям нейроэндокринной регуляции [11, 12].

В связи с распространением среди женщин репродуктивного возраста «эпидемии» ожирения, появлением новых острых инфекционных заболеваний, в том числе новой коронавирусной инфекции (НКИ), появляются факторы, влияние которых на репродуктивную функцию молодых женщин до конца не изучено, что требует дополнительных исследований.

**Цель** – представить современную оценку психогенных стресс-зависимых факторов и механизмов формирования нарушений менструальной функции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературы в базах данных PubMed, Web of Science, журналах ВАК и РИНЦ по проблеме хронических нарушений менструальной функции, обусловленных наличием психогенных стресс-зависимых факторов, связанных с условия-

ми проживания, и метаболическими нарушениями, в частности ожирением и перенесенной коронавирусной инфекцией. Глубина поиска составила 7–10 лет. Используемые ключевые слова: нейроэндокринные нарушения и менструальная функция, психогенные стресс-зависимые факторы, аномальные маточные кровотечения, ожирение, поликистозные яичники, новая коронавирусная инфекция и репродуктивное здоровье женщины, биологические ритмы, адаптация, дезадаптация. Всего проанализировано 109 источников литературы, 94 статьи удовлетворяли заданным условиям поиска.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Актуальность проблемы нарушений менструальной функции.** Регулярный менструальный цикл является показателем нормально функционирующей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, здоровья и благополучия женщин. Нарушения менструального цикла включают изменения его частоты, регулярности, продолжительности, а также межменструальные кровотечения [3, 8–9].

Считается, что в основе функциональных нарушений менструальной функции лежат психогенные стресс-зависимые факторы. При этом стресс нетождественен просто нервному напряжению, это неспецифическая реакция на изменения условий, которые требуют адаптации [13, 14]. Согласно научным данным, у женщин стрессовые расстройства встречаются в три раза чаще, чем у мужчин. Данные проблемы возникают в основном у молодых женщин в возрасте от 18 до 24 лет. Женский организм более восприимчив к стрессу, что часто отражается в развитии гинекологических заболеваний, одним из которых является НМЦ у подростков и молодых женщин [12, 13]. В исследованиях О. А. Япрынцева и соавт. [15] одним из основных факторов развития нейроэндокринных нарушений и НМЦ отмечены стресс-реакции, обусловленные проживанием в климатически неблагоприятной зоне. По мнению авторов, гормональные нарушения в результате воздействия неблагоприятных природных факторов сопряжены с дисфункцией высших отделов ЦНС. Ряд других исследователей указывают, что важную роль при этом играет активация симпатoadреналовой системы, которая происходит в основном при коротком (до 3 лет) и длительном проживании (7 и более лет) в таких условиях [16].

Длительное воздействие стрессорных факторов запускает целый каскад патологических механизмов, прежде всего подавление функции гипоталамуса – вегетативного центра регуляции женской репродуктивной системы [3]. Данные обстоятельства приводят к снижению концентрации люлибертинов, продуцируемых гипоталамусом и стимулирующих работу репродуктивных органов, и эстрадиола – одного из основных женских половых гормонов. В то же время стресс-ассоциированные факторы активируют гиперсекрецию надпочечниками гормона стресса кортизола, под действием которого происходит блокирование овуляции, подавление трансформации эндометрия на протяжении менструального цикла и повышение секреции пролактина – гормона, оказывающего аналогичное кортизолу действие, что формирует порочный круг. Эти процессы приводят к олигоменорее, аменорее или АМК группы СОЕIN (коагулопатия, овуляторная дисфункция, нарушение функции эндометрия,

ятрогенные АМК) [13]. Однако нарушение менструальной функции – лишь первое проявление стрессового воздействия. При продолжающемся стрессе, который в медицине принято называть хроническим, происходят более глубокие изменения, такие как бесплодие и нарушение соматического здоровья. При развивающемся стрессе организм пытается сохранить свои энергетические ресурсы, поэтому тормозит все биологические процессы, в том числе репродуктивную функцию, уступая энергию системам, обеспечивающим выживание в условиях стресса. При длительном воздействии стресса организм перестраивается под новые условия существования, снижая выработку половых гормонов эстрогенов [17].

**Предполагаемые механизмы формирования нарушений менструальной функции.** Остается актуальным вопрос изучения механизмов нарушений менструальной функции при отсутствии анатомического субстрата. По мнению ряда авторов, в основе развития нарушений менструальной функции лежат процессы отсутствия овуляции. Такие выводы сделаны известным отечественным ученым В. Е. Радзинским и соавт. [3], указывающими на преобладание ановуляторных циклов по типу гиперэстрогенной ановуляции у пациенток с НМЦ. При этом развивается олигоменорея с длительностью менструального цикла более 38 дней и общим количеством менструаций за год менее девяти. При отсутствии менструаций на протяжении 3–6 месяцев формируется их полное прекращение, которое носит название аменореи [17–19].

Наиболее частая причина расстройств менструальной функции и эмоциональных циклических расстройств (предменструальный синдром, дисменорея) – дисфункция гипоталамуса на фоне стресса, метаболические нарушения, острые вирусные инфекции и др. [13, 20–22].

Проявление менструальных расстройств, в частности АМК, неблагоприятно воздействуют не только на физическое, эмоциональное состояние женщин, но и существенно снижают качество жизни. Так, женщины данной категории чаще эмоционально лабильны, склонны к тревоге, депрессии, бессоннице. Обильные менструальные кровотечения часто являются причиной железодефицитных состояний, других функциональных расстройств, сопровождающихся снижением внимания, работоспособности и качества жизни женщин [23]. Значительная распространенность и сложность проблемы АМК обусловлена многофакторностью данной патологии, включающей как гинекологические, так и соматические, инфекционные и эндокринные причины.

Отсутствие общей терминологии и классификации АМК долгое время существенно затрудняло стандартизацию и разработку единой тактики ведения пациенток. Согласно новым клиническим рекомендациям, аномальные маточные кровотечения (терминология одобрена XIX Всемирным конгрессом акушеров и гинекологов – FIGO, в октябре 2009 г., Кейптаун, ЮАР) – это кровотечения чрезмерные по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (интервал менее 24 дней или более 4 эпизодов за 90 дней). В 2011 г. группой экспертов Международной федерации акушеров-гинекологов – FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) была предложена новая универсальная система терминологии и классификации маточных кровоте-

ний – система PALM-COEIN. В 2018 г. Комитетом FIGO классификационная система АМК была усовершенствована и обновлена. Согласно обновленным данным, АМК включает 9 категорий с разделением на маточные кровотечения на фоне органических поражений (полип, аденомиоз, лейомиома, малигнизация), подтверждаемых гистологическими методами исследования (группа PALM), и кровотечения, обусловленные функциональными нарушениями (коагулопатия, овуляторная дисфункция, эндометриальные, ятрогенные и нарушения, связанные с невыясненными причинами), или группа COEIN [24]. Использование единой терминологии и классификационной системы АМК, предложенной Международной федерацией гинекологии и акушерства, позволило не только систематизировать знания об этой проблеме, разрешить трудности в проведении научных исследований и разработке стандартов ведения больных, а также улучшить качество оказания медицинской помощи [24].

В контексте сказанного, общепринятый термин АМК можно охарактеризовать как любое маточное кровотечение, не отвечающее физиологическим параметрам менструации у женщин, которое возникает при нарушениях нейроэндокринной регуляции на фоне психогенных стресс-зависимых факторов [13, 24]. При этом трактовка нарушений менструального цикла в соответствии с МКБ-10 включает помимо АМК и такие виды расстройств менструальной функции, как отсутствие менструаций (первичная, вторичная, неуточненная аменорея), первичная олигоменорея, вторичная олигоменорея, олигоменорея неуточненная, дисменорея.

**Роль воспаления в формировании нарушений менструальной функции.** В настоящее время выявлены данные в пользу важной роли воспаления в возникновении АМК в сочетании с дисменореей и расстройствами ЦНС. По мнению Г.Е. Чернухи [25], воспаление является важным патогенетическим звеном кровотечений, ассоциированных с дисфункцией эндометрия. В физиологических условиях в фазу десквамации происходит отторжение функционального слоя эндометрия в виде менструального кровотечения. Процессы трансформации эндометрия связывают с резким снижением уровня эстрогенов и прогестерона на фоне регресса желтого тела. Именно снижение уровня прогестерона в конце фазы секреции рассматривают в качестве главного триггера, запускающего процессы отторжения функционального слоя эндометрия с последующей его регенерацией. Основные процессы, наблюдаемые в этот период в эндометрии во время менструации, – гипоксия и воспаление. Снижение уровня прогестерона приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-8 (ИЛ-8), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), регулирующих хемотаксис лейкоцитов в эндометрии в этот период. В пролиферативную фазу менструального цикла количество лейкоцитов в эндометрии незначительно, тогда как в лютеиновую фазу оно значительно возрастает [25, 26]. К концу второй фазы в строме эндометрия преобладают лимфоциты, макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы, играющие ключевую роль в индукции менструального кровотечения. При этом установлено, что именно тучные клетки, как наиболее высокоспециализированные иммунные клетки, активируют провоспалительные процессы, возникающие в эндометрии.

Активация тучных клеток сопровождается высвобождением протеаз, инициирующих деградацию внеклеточного матрикса, что составляет патогенетическую основу возникновения АМК [27]. В некоторых исследованиях установлено, что повышение уровня провоспалительных медиаторов, в частности, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), приводит к дополнительному увеличению продолжительности менструального кровотечения. Также установлено, что снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста-A (СЭФР-A) в эндометрии оказывает существенное значение не только на процессы неопластического ангиогенеза, но и влияет на механизмы коагуляции за счет активации синтеза тромбопластина и способствует прогрессированию АМК [25].

**Современное понимание «синдрома полярного напряжения».** Репродуктивная система является наиболее чувствительной к действию эндогенных и экзогенных факторов и проявляется сбоем биологических ритмов и изменением характера менструальной функции. Механизм воздействия перечисленных выше факторов вызывает компенсаторную перестройку структур и функций нервной системы на уровне системы «гипоталамус – гипофиз – яичники – матка – органы-мишени».

Климатогеографические особенности территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры способствуют генерализации дезадаптивных патологических расстройств в виде формирования так называемого «синдрома полярного напряжения». Коротко об этом синдроме можно сказать, что в условиях неблагоприятных климатических факторов внешней среды – при коротком – до 3 лет, и длительном – более 7 лет проживании, у европейских переселенцев возникают нарушения выстроенной организации психоэмоциональных, нейроэндокринных, метаболических органов иммунной защиты, что в свою очередь является причиной роста неинфекционной патологии [11, 14]. Длительно воздействующие факторы малой интенсивности способны приводить к развитию стресса у переселенцев, что влечет за собой подавление функций эпифиза и, как следствие, истощение ресурсов репродуктивного гомеостаза [16]. При этом механизмы адаптационной перестройки запускают процессы срочной, а затем долговременной адаптации. Ведущую роль при этом играют гуморальная и вегетативная нервная системы, которые в условиях гормональной перестройки испытывают определенное напряжение [16]. Анализ variability ритма сердца позволяет косвенно судить о состоянии функциональных систем организма [21, 28, 29]. С начала нового столетия в научных кругах все чаще обсуждается роль сна и его нарушений на овуляторную функцию женщин. Так, по данным отечественной и зарубежной литературы, установлено, что нарушения менструального ритма связаны, вероятно, с изменением импульсного режима и амплитуды гонадотропных гормонов путем влияния на ГнРГ, а именно – пульс-секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ). Рядом отечественных исследователей установлено, что сон оказывает прямое угнетающее действие на секрецию ЛГ, что приводит к снижению уровня данного гормона в ночное время у женщин активного репродуктивного возраста. Кроме того, нарушение сна может служить предиктором не только НМЦ, но и бесплодия и репродуктивных потерь [3, 7, 16].

**Влияние метаболических нарушений и ожирения на менструальную функцию женщин репродуктивного возраста.** На сегодняшний день практически установлено, что у женщин с избыточной массой тела и ожирением часто наблюдаются нарушение менструальной функции. По официальным данным, нарушение жирового обмена в 2–5 раз чаще вызывает различные формы нарушений менструального ритма у женщин репродуктивного возраста. Это обусловлено негативным влиянием ожирения на все звенья гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, в частности, нарушением его циркадного ритма, что провоцирует развитие гиперандрогении, инсулинорезистентности, нарушение роста и созревания фолликулов и, как следствие, развитие ановуляторных процессов [17, 29, 30].

Избыток массы тела, как и его недостаток, может влиять на нарушения менструального цикла. Жировая ткань – это эндокринозависимый орган-мишень, в котором вырабатывается биологически активное вещество лептин. При ожирении объем жировой ткани увеличивается с одновременным увеличением секреции лептина. Данный процесс приводит к нарушению циркоральной секреции гонадолиберина гипоталамуса и гонадотропных гормонов гипофиза. В яичниках нарушается процесс роста и созревания фолликулов, что становится предиктором кистозного перерождения яичников, гиперсекреции андрогенов и клинических проявлений гиперандрогении, расстройств менструации [31, 32]. При этом возраст возникновения ожирения и расстройств менструальной функции значительно коррелируют друг с другом [33].

В исследованиях S. Wei и соавт. [33] показано, что ожирение является независимым фактором риска для гормональных нарушений. Среди этих факторов названы повышенные концентрации андрогенов и инсулина, снижение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, повышение уровня эстрогена в жировой ткани в результате периферического превращения андрогенов в эстрон, что неизбежно отражается на характере менструальной функции. Авторы показали, что риск расстройств менструальной функции у женщин с ожирением в два раза выше, по сравнению с женщинами с нормальным весом. Е. А. Шакирова и соавт. [34] подтверждают, что у пациенток с ожирением в 75 % случаев наблюдается нарушение менструальной функции, в связи с чем целесообразно использование определения «метаболически ассоциированные расстройства менструальной функции», включающего дисгормональные процессы в яичниковой ткани, эндометрии, эндотелиальную дисфункцию, нарушение липидного обмена, гемостаза, которые в совокупности формируют метаболический синдром.

Другую проблему представляет дефицит массы тела. Женщины, особенно молодые, стремясь к «идеалам красоты», резко сокращают свой рацион, индуцируя нарушение энергетического баланса [35].

Нарушения жирового обмена повышают риск и тромботических осложнений, которые могут играть роль при НМЦ. Механизм развития тромбэмболических осложнений носит многофакторный характер и включает метаболические нарушения, нарушения в системе гемостаза, фибринолиза, эндотелиальную дисфункцию. Сегодня все шире становится круг исследований по изучению маркеров эндотелиальной дисфункции, тромботической активности [36].

**Влияние патологии щитовидной железы на развитие нарушений менструальной функции.** Различные НМЦ часто сочетаются с патологией щитовидной железы, в частности ее аутоиммунными заболеваниями. В современной литературе широко изучаются патогенетические механизмы аутоиммунных процессов, способы их регуляции и возможного участия в развитии расстройств менструальной функции. Нарушения функции щитовидной железы, ее гипер- и гипофункция способны оказывать как прямое влияние на систему репродукции, так и опосредованное – через активацию аутоиммунных процессов. Проведенные масштабные исследования доказывают взаимосвязь функции щитовидной железы и яичников, а именно обнаружение ТТГ и его рецепторов в яичниковой ткани, лютеиновых клетках [37]. Гипотиреоз у больных с НМЦ приводит к метаболическим нарушениям – повышению уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и инсулинорезистентности [38]. В исследовании S. Lim и соавт. [39] обнаружена прямая связь между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и индексом массы тела (ИМТ), при этом точный механизм связи не установлен.

**Влияние поликистозных яичников на менструальную функцию женщин репродуктивного возраста.** Синдром поликистозных яичников (СПЯ) представляет собой сложный полигенный комплекс с вовлечением в патогенез как репродуктивных, так и метаболических и психологических нарушений, обусловленный генетическими и эпигенетическими факторами, поэтому в настоящее время принято рассматривать СПЯ как междисциплинарную проблему [3, 40, 41]. Как известно, в основе патогенеза СПЯ лежат нарушения физиологического ритма продукции гонадолиберина и соотношения ЛГ и ФСГ. Важное значение имеет гиперсекреция ЛГ в результате снижения чувствительности гипоталамуса к стероидным гормонам и нарушения отрицательной обратной связи, а также относительная инсулинорезистентность вследствие развития абдоминального ожирения. Увеличение соотношения андрогены/эстрогены в результате гормонального дисбаланса служит причиной атрезии фолликулов в яичниках и ановуляторных процессов. Вторичный синдром СПЯ развивается на фоне метаболического синдрома [3].

Несмотря на многочисленные исследования, вопросы этиологии и патогенеза СПЯ до сих пор остаются дискуссионными. Так, эволюционная теория развития СПЯ базируется на представлении о воздействии на организм женщины чрезвычайных стрессовых условий окружающей среды, в частности нарушений питания, длительных периодов голодания, частых инфекций [42]. Наследственная теория СПЯ также не может объяснить всего многообразия механизмов его возникновения. Современные научные данные позволяют предполагать, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которые формируются в том числе на фоне ожирения, являются ключевыми патофизиологическими механизмами, лежащими в основе патогенеза СПЯ [32, 33, 43]. Ожирение, как важный этиологический фактор, способствует секреции андрогенов, а гиперинсулинемия вследствие инсулинорезистентности активирует гиперсекрецию андрогенов, так как инсулин обладает гонадотропин-подобным действием на яичники, тем самым «облегчает» секрецию андрогенов в надпочечниках, изменяя пульс-секрецию ЛГ, что

способствует формированию СПЯ. Согласно современным представлениям, полигенный механизм формирования СПЯ характеризуется проявлением различных клинических форм данной патологии у женщин, что позволяет исключить только одну форму заболевания. Существует разнообразие взаимосвязей между генетическими и приобретенными факторами. Учитывая многофакторный патогенез СПЯ, генетические факторы у женщин могут реализоваться при воздействии определенных факторов окружающей среды – особенностей образа жизни, пищевых привычек и т. д.

Европейским обществом репродукции и эмбриологии человека, Американским обществом репродуктивной медицины (Роттердам, 2003) и International PCOS (polycystic ovary syndrome) Network (2018) выделены основные критерии СПЯ: олигоановуляция, гиперандрогения, поликистозная морфология яичников по данным УЗИ органов малого таза. Согласно данной классификации, наличие двух из трех основных критериев предполагает наличие СПЯ [40].

В соответствии с новыми клиническими рекомендациями, клинические проявления СПЯ варьируют в зависимости от фенотипа. Выделяют четыре вида (фенотипа) СПЯ: А (классический), В (ановуляторный), С (овуляторный), D (неандрогенный). Согласно данной классификации, наличие двух из трех основных критериев предполагает наличие СПЯ. Самым тяжело протекающим видом СПЯ считают классический фенотип, включающий все 3 «роттердамских критерия». Ановуляторный фенотип включает гиперандрогению и ановуляцию. Овуляторный фенотип подразумевает сочетание гиперандрогении и ультразвуковой картины мультифолликулярных яичников. Неандрогенный фенотип включает ановуляторные процессы и признаки поликистозных яичников по данным ультразвуковой картины. Расстройства менструальной функции у женщин с СПЯ в 80–90% случаев проявляется редкими, нерегулярными длительными менструальными кровотечениями с постепенным увеличением межменструального интервала до 3–6 месяцев и развитием аменореи впоследствии.

Существует мнение, что дисметаболические процессы, сопровождающие СПЯ, оказывают важное влияние на систему гемостаза [42]. В отечественной и зарубежной литературе достаточно публикаций, свидетельствующих о высоком тромбогенном потенциале у женщин с СПЯ. В масштабных исследованиях, проведенных К. Gariani и соавт. [44], показано двукратное увеличение риска тромботических осложнений у женщин с СПЯ. Это дает основание полагать, что именно совокупность факторов, включая ожирение, инсулинорезистентность, гиперандрогению, а также системную воспалительную реакцию, служит причиной нарушения системы гемостаза.

**Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на менструальную функцию женщин репродуктивного возраста.** В настоящее время в научных публикациях активно обсуждаются вопросы влияния перенесенной коронавирусной инфекции на репродуктивное здоровье женщины. Стресс, вызванный пандемией, потенциально может подвергнуть женщин более высокому риску нарушения эндокринной регуляции [45]. При новой коронавирусной инфекции активируется системный воспалительный ответ, поражается широкий спектр тканей и органов, развиваются метаболические нарушения, нарушается гемостаз

и микроциркуляция [46–48]. Как уже было отмечено, репродуктивная система является наиболее чувствительной к действию неблагоприятных факторов, что проявляется в изменении характера менструального цикла.

Анализ доступных данных в отечественной и зарубежной литературе показывает, что перенесенная коронавирусная инфекция может оказывать неблагоприятное воздействие на менструальную и репродуктивную функцию в результате поражения рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), экспрессия которого происходит и в женских половых органах, в частности в яичниках. Повреждение данных рецепторов может служить предиктором овариальной дисфункции – фолликулогенеза, нарушений овуляции, развития неполноценного желтого тела и аномальных маточных кровотечений [23].

Неблагоприятное влияние перенесенной коронавирусной инфекции на состояние репродуктивной системы женщин обусловлено как нарушениями регуляции гормонального гомеостаза центрального генеза, так и поражением самих яичников, в том числе на фоне токсического побочного действия используемой фармакотерапии [45].

По мнению Д. Р. Худояровой и соавт. [49], значительное сужение спиральных артерий эндометрия и повышенная активность системы гемостаза способствуют развитию аномальной менструальной кровопотери. При коронавирусной инфекции развивается не только эндотелиальная дисфункция, но и поражение коагуляционного звена гемостаза, влияющего на функцию эндометрия как эндометриального фактора НМЦ. В своем исследовании Я. А. Парфёнова и соавт. [50] отразили результаты изучения влияния COVID-19 на изменение менструального цикла у пациенток. Как следует из заключения авторов, наиболее частыми клиническими формами расстройств менструальной функции являются олигоменорея и чрезмерные менструальные кровотечения.

К причинам развития расстройств менструальной функции относится и повышение концентрации стрессовых гормонов в крови в период пандемии. Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, возникающие вследствие стресса, наблюдаются в течение длительного периода после прекращения его действия. Согласно современной классификации, менструальные расстройства, обусловленные стрессовым воздействием, относятся к категории функциональных гипоталамических аменорей, то есть «стресс-провоцированных». В некоторых случаях вместо термина «гипоталамическая» используется «психогенная» аменорея, основной причиной которой, по данным ряда авторов, являются функциональные расстройства в деятельности ЦНС [13, 23].

Исследования, проведенные S. M. Khan и соавт. [51] в штате Аризона, демонстрируют более высокую частоту расстройств менструального цикла у пациенток именно после перенесенного COVID-19, чем это отмечалось до заболевания, которые проявлялись в виде олиго- и аменореи и АМК. Исследование также отражает прямую связь между частотой расстройств менструального цикла и тяжестью заболевания.

Установлена также связь между перенесенной инфекцией и изменениями продолжительности менструального цикла (50%) и длительностью менструации (34%). У женщин с высокими баллами по шкале вос-

принимаемого COVID-19-ассоциированного стресса чаще выявлялись АМК [52]. Аналогичные данные приведены в исследовании Т. Takmaz и соавт. [53], где авторы изучили психологическое воздействие COVID-19 на характеристику менструального цикла. В исследовании были включены 952 женщины, 123 (12,9%) из них отмечали длительные менструации и сильные кровотечения. Это исследование также подтвердило, что психологический стресс, вызванный COVID-19, влияет и тесно связан с НМЦ. Кроме того, приведённые результаты исследований менструальной дисфункции предполагают возможные нарушения репродуктивного потенциала у женщин в будущем.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менструальные нарушения широко распространены в женской популяции, и их частота в зависимости от региона проживания составляет от 10 до 30%. При этом уровень заболеваемости в северных широтах значительно превышает показатели по РФ и определяет социальную значимость этой проблемы. Данное состояние сопровождается снижением качества жизни, развитием железодефицитной анемии, формирует спектр соматических и репродуктивных проблем здоровья, может приводить к формированию гинекологических, эндокринных и других заболеваний.

В свою очередь, нарушения менструальной функции могут быть связаны как с функциональными

нейроэндокринными нарушениями гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой-яичниковой оси, так и органическими поражениями. В основе функциональных нарушений менструальной функции часто лежат эндокринно-ассоциированные заболевания – хронический стресс, поликистозные яичники, нарушения жирового обмена, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и др.

Новым фактором риска менструальных нарушений может быть коронавирусная инфекция, которая не только сопровождается повышением уровня стресса и тревожности у молодых женщин, но и комплексом патогенетических изменений (активируется системный воспалительный ответ, поражается широкий спектр тканей и органов), обуславливающих развитие метаболических нарушений, эндотелиальной дисфункции, нарушений гемостаза, что служит предиктором нарушений менструальной функции. При этом, если влияние эндокринно-ассоциированных заболеваний на изменения менструальной функции достаточно изучено, то нарушения ее после перенесенной новой коронавирусной инфекции описаны лишь в единичных работах.

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

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

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Демография // Федер. служба гос. статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 11.01.2023).
2. Демографические процессы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре за 2020 год : стат. материалы. Ханты-Мансийск, 2021. С. 5–7.
3. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Раеская О. А. и др. Очерки эндокринной гинекологии. От синдрома к диагнозу и выбору терапии / Под ред. В. Е. Радзинского. М. : StatusPraesens, 2020. 576 с.
4. Hill M., Levens E., Decherney A. Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Aged Women. ACOG Practice Bulletin. 2012. Vol. 120. P. 197–206.
5. Мониторинг достижения всеобщего доступа к репродуктивному здоровью на национальном уровне. Концептуальные и практические вопросы. Соответствующие индикаторы. URL: [https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/90789/9789244596838\\_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/90789/9789244596838_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (дата обращения: 11.01.2023).
6. Кукина Е. А. Анализ заболеваемости женщин в России на основе статистических данных : магистерская дис. СПб., 2016. 61 с.
7. Xing X., Xue P., Li S. X., Zhou J., Tang X. Sleep Disturbance is Associated with an Increased Risk of Menstrual Problems in Female Chinese University Students. Sleep Breath. 2020. Vol. 24, No. 4. P. 1719–1727. DOI 10.1007/s11325-020-02105-1.
8. Maybin J. A., Critchley H. O. D. Menstrual Physiology: Implications for Endometrial Pathology and beyond. Hum Reprod Update. 2015. Vol. 21, No. 6. P. 748–761. DOI <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv038>.
9. Lania A., Gianotti L., Gagliardi I. et al. Functional Hypothalamic and Drug-Induced Amenorrhea: An Overview. J Endocrinol Invest 2019. Vol. 42, No. 9. P. 1001–1010. DOI 10.1007/s40618-019-01013-w.
10. Rance N. E., Dacks P. A., Mittelman-Smith M. A., Romanovsky A. A., Krajewski-Hall S. J. Modulation of Body Temperature and LH Secretion by Hypothalamic KNDy (Kisspeptin, Neurokinin B and Dynorphin) Neurons: A Novel Hypothesis on the Mechanism of Hot Flushes. Front Neuroendocrinol. 2013. Vol. 34, No. 3. P. 211–227.

### REFERENCES

1. Demography. Federal State Statistics Service. URL: <http://www.gks.ru/> (accessed: 11.01.2023). (In Russian).
2. Demograficheskie protsessy v Khanty-Mansiiskom avtonomnom okruge – Iugre za 2020 god : Statistical Data. Khanty-Mansiysk, 2021. P. 5–7. (In Russian).
3. Radzinsky V. E., Khamoshina M. B., Raeskaya O. A. et al. Ocherki endokrinnoi ginekologii. Ot sindroma k diagnozu i vyboru terapii / Ed. V. E. Radzinsky. Moscow : StatusPraesens, 2020. 576 p. (In Russian).
4. Hill M., Levens E., Decherney A. Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Aged Women. ACOG Practice Bulletin. 2012. Vol. 120. P. 197–206.
5. National-Level Monitoring of the Achievement of Universal Access to Reproductive Health: Conceptual and Practical Considerations and Related Indicators. URL: [https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/90789/9789244596838\\_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/90789/9789244596838_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (accessed: 11.01.2023). (In Russian).
6. Kuksina E. A. Analiz zaboлеваemosti zhenshchin v Rossii na osnove statisticheskikh dannykh : Master's Thesis. St. Petersburg, 2016. 61 p. (In Russian).
7. Xing X., Xue P., Li S. X., Zhou J., Tang X. Sleep Disturbance is Associated with an Increased Risk of Menstrual Problems in Female Chinese University Students. Sleep Breath. 2020. Vol. 24, No. 4. P. 1719–1727. DOI 10.1007/s11325-020-02105-1.
8. Maybin J. A., Critchley H. O. D. Menstrual Physiology: Implications for Endometrial Pathology and beyond. Hum Reprod Update. 2015. Vol. 21, No. 6. P. 748–761. DOI <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv038>.
9. Lania A., Gianotti L., Gagliardi I. et al. Functional Hypothalamic and Drug-Induced Amenorrhea: An Overview. J Endocrinol Invest 2019. Vol. 42, No. 9. P. 1001–1010. DOI 10.1007/s40618-019-01013-w.
10. Rance N. E., Dacks P. A., Mittelman-Smith M. A., Romanovsky A. A., Krajewski-Hall S. J. Modulation of Body Temperature and LH Secretion by Hypothalamic KNDy (Kisspeptin, Neurokinin B and Dynorphin) Neurons: A Novel Hypothesis on the Mechanism of Hot Flushes. Front Neuroendocrinol. 2013. Vol. 34, No. 3. P. 211–227.

11. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012. № 1. С. 3–11.
12. Gallucci W.T., Baum A., Laue L. et al. Sex Differences in Sensitivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Health Psychol.* 1993. Vol. 12, No. 5. P. 420–425.
13. Кузнецова И.В., Бурчакова М.Н., Бурчаков Д.И. и др. Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции // Мед. алфавит. 2017. Т. 2, № 10. С. 54–61.
14. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Этнический аспект адаптационной физиологии и заболеваемости населения // Экология человека. 2014. № 3. С. 3–13.
15. Япрынцева О.А., Дорохов Е.В., Горбатенко Н.П. Анализ показателей тревожности и качества жизни в различные фазы овариально-менструального цикла // Материалы XXIII съезда Физиолог. о-ва им. И.П. Павлова, 18–22 сентября 2017 г., г. Воронеж. Воронеж, 2017. С. 1488–1490.
16. Попов А.Д., Чёрная Е.Е., Каспарова А.Э., Зуевская Т.В., Соколова Т.Н. Медико-биологические аспекты адаптации и репродукции популяции жителей субарктического региона // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 4. С. 44–51.
17. Колода Ю.А., Раевская О.А., Яцышина Д.В. Найти иголку в стоге сена. Дифференциальная диагностика дисфункции яичников: информ. бюл. / под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2021. 20 с.
18. Аменорея и олигоменорея: клинич. рек. (утв. Минздравом России). М., 2021. 57 с. URL: <https://minzdrav.samregion.ru/> (дата обращения: 11.01.2023).
19. Maqbool R., Maqbool M., Zehravi M., Ara I. Menstrual Distress in Females of Reproductive Age: A Literature Review. *Int J Adolesc Med Health.* 2021. Vol. 34, No. 2. P. 11–17. DOI 10.1515/ijamh-2021-0081.
20. Воронова Н.В. Влияние сезона года и менструального цикла на функцию мотонейронного пула и сердечный ритм женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск, 2016. 19 с.
21. Назаров Н.О., Мулик А.Б. Адаптационный потенциал организма женщин с различным уровнем общей неспецифической реактивности организма в течение овариально-менструального цикла // Фундамент. исслед. 2013. № 6–3. С. 601–605.
22. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019. Vol. 100, No. 1. P. 39–48.
23. Волель Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И., Бурчакова М.Н., Кузнецова И.В. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла // *Consilium Medicum.* 2016. № 18. С. 8–13.
24. Munro M.G., Critchley H. O. D, Fraser I. S. The Two FIGO Systems for Normal and Abnormal Uterine Bleeding Symptoms and Classification of Causes of Abnormal Uterine Bleeding in the Reproductive Years: 2018 Revisions. *Int J Gynecol Obstetrics* 2018. Vol. 143, No. 3. P. 393–408.
25. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М. Воспаление – биологическая основа обильного менструального кровотечения, дисменореи и нарушений ЦНС. Комплексное решение проблемы // Мед. совет. 2015. № 20. С. 20–27.
26. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальное маточное кровотечение: ставим диагноз и выбираем лечение // Гинекология. 2018. Т. 20, № 4. С. 4–8. DOI 10.2644/2079-5696\_2018.4.4-8.
27. Berbic M., Ng C. H. M., Fraser I. S. Inflammation and Endometrial Bleeding. *Climacteric.* 2014. Vol. 17, No. Suppl. 2. P. 47–53.
28. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: новый взгляд на старую парадигму. Иваново: Нейрософт, 2017. 516 с.
29. Гармаш О.И., Курганова А.В., Татаурова В.П. и др. Функциональные отклонения вегетативной нервной системы у девочек с гинекологической патологией и их динамика под влиянием санаторно-курортного лечения // Вестн. восстановит. медицины. 2020. № 4. С. 14–19.
30. Seif M. W., Diamond K., Nickkho-Amiry M. Obesity and Menstrual Disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015. Vol. 29, No. 4. P. 516–527.
31. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014. № 14. С. 43–51.
11. Khasnulin V.I., Khasnulin P.V. Modern Concepts of the Mechanisms Forming Northern Stress in Humans in High Latitudes. *Human Ecology.* 2012. No. 1. P. 3–11. (In Russian).
12. Gallucci W.T., Baum A., Laue L. et al. Sex Differences in Sensitivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Health Psychol.* 1993. Vol. 12, No. 5. P. 420–425.
13. Kuznetsova I.V., Burchakova M.N., Burchakov D.I. et al. Psychogenic Stress-Dependent Disorders of Menstrual Cycle: Role of Nonhormonal Correction. *Medical Alphabet.* 2017. Vol. 2, No. 10. P. 54–61. (In Russian).
14. Agadzhanian N.A., Makarova I.I. Ethnic Aspect of Adaptative Physiology and Population Morbidity. *Human Ecology.* 2014. No. 3. P. 3–13. (In Russian).
15. Yapryntseva O. A., Dorokhov E. V., Gorbatenko N. P. Analysis of Indicators of Anxiety and Quality of Life in Different Phases of the Ovarian-Menstrual Cycle. *Proceedings of the XXIII All-Russian Congress of the Pavlov Russian Physiological Society with International Participation, September 18–22, 2017, Voronezh.* Voronezh, 2017. P. 1488–1490. (In Russian).
16. Popov A. D., Chyornaya E. E., Kasparova A. E., Zuevskaya T. V., Sokolova T. N. Biomedical Aspects of Adaptation and Reproduction of Population in the Subarctic Region. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2018. No. 4. P. 44–51. (In Russian).
17. Koloda Yu. A., Raevskaya O. A., Yatsyshina D. V. Naiti igolku v stoge sena. *Differentsialnaia diagnostika disfunktsii iaichnikov: Informative Bulletin / Ed. V. E. Radzinsky.* Moscow: StatusPraesens, 2021. 20 p. (In Russian).
18. Amenoreia i oligomenoreia: Clinical Guidelines (Approved by the Ministry of Healthcare of Russia). Moscow, 2021. 57 p. (In Russian).
19. Maqbool R., Maqbool M., Zehravi M., Ara I. Menstrual Distress in Females of Reproductive Age: A Literature Review. *Int J Adolesc Med Health.* 2021. Vol. 34, No. 2. P. 11–17. DOI 10.1515/ijamh-2021-0081.
20. Voronova N. V. Vliianie sezona goda i menstrualnogo tsikla na funktsiiu motoneironnogo pula i serdechnyi ritm zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Arkhangelsk, 2016. 19 p. (In Russian).
21. Nazarov N. O., Mulik A. B. Adaptation Potential of the Women's Organism with Different Level of General Non-Specific Reactivity during the Ovarian-Menstrual Cycle. *Fundamental Research.* 2013. No. 6–3. P. 601–605. (In Russian).
22. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019. Vol. 100, No. 1. P. 39–48.
23. Volel B. A., Ragimova A. A., Burchakov D. I., Burchakova M. N., Kuznetsova I. V. Stress-Related Menstrual Disorders. *Consilium Medicum.* 2016. No. 18. P. 8–13. (In Russian).
24. Munro M. G., Critchley H. O. D, Fraser I. S. The Two FIGO Systems for Normal and Abnormal Uterine Bleeding Symptoms and Classification of Causes of Abnormal Uterine Bleeding in the Reproductive Years: 2018 Revisions. *Int J Gynecol Obstetrics* 2018. Vol. 143, No. 3. P. 393–408.
25. Chernukha G. E., Ilyina L. M. Inflammation – a Biological Basis for Heavy Menstrual Bleeding, Dysmenorrhea and CNS Disorders. *Integrated Solution.* Medical Council. 2015. No. 20. P. 20–27. (In Russian).
26. Chernukha G. E., Ilyina L. M., Ivanov I. A. Abnormal Uterine Bleeding: We Diagnose and Choose Treatment. *Gynecology.* 2018. Vol. 20, No. 4. P. 4–8. DOI 10.2644/2079-5696\_2018.4.4-8. (In Russian).
27. Berbic M., Ng C. H. M., Fraser I. S. Inflammation and Endometrial Bleeding. *Climacteric.* 2014. Vol. 17, No. Suppl. 2. P. 47–53.
28. Mikhailov V. M. Variabelnost ritma serdtsa: novyi vzgliad na staruiu paradigmu. *Ivanovo: Neirosoft,* 2017. 516 p. (In Russian).
29. Garmash O. I., Kurganova A. V., Tataurova V. P. i dr. Functional Deviations of Vegetative Nervous System in Girls with Gynaecological Pathology and Their Dynamics under the Influence of Sanatorium Treatment. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2020. No. 4. P. 14–19. (In Russian).
30. Seif M. W., Diamond K., Nickkho-Amiry M. Obesity and Menstrual Disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015. Vol. 29, No. 4. P. 516–527.
31. Kovaleva Yu. V. Role of Obesity in the Development of Menstrual and Reproductive Dysfunctions. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2014. No. 14. P. 43–51. (In Russian).

32. Андреева Е. Н., Шереметьева Е. В., Григорян О. Р. и др. Акне – болезнь цивилизации // Проблемы репродукции. 2020. № 26. С. 6–12. DOI 10.17116/repro2020260116.
33. Wei S., Schmidt M. D., Dwyer T., Norman R. J., Venn A. J. Obesity and Menstrual Irregularity: Associations with SHBG, Testosterone, and Insulin. *Obesity (Silver Spring)*. 2009. Vol. 17, No. 5. P. 1070–1076.
34. Шакирова Е. А., Зотова О. А. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия // Фундамент. и клинич. медицина. 2016. Т. 1, № 2. С. 76–82.
35. Бриль Ю. Клинические аспекты нарушений энергетического баланса при физических нагрузках // Проблемы здоровья и экологии. 2019. № 59. С. 4–9.
36. Gould T. J., Lysov Z., Liaw P. C. Extracellular DNA and Histones: Double-Edged Swords in Immunothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015. Vol. 13, No. Suppl. 1. P. S82–S91.
37. Dong Y. H., Fu D. G. Autoimmune Thyroid Disease: Mechanism, Genetics and Current Knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014. Vol. 18, No. 23. P. 3611–3618.
38. Romitti M., Fabris V. C., Ziegelmann P. K., Maia A. L., Spritzer P. M. Association between PCOS and Autoimmune Thyroid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Connect*. 2018. Vol. 7, No. 11. P. 1158–1167.
39. Lim S. S., Davies M. J., Norman R. J., Moran L. J. Overweight, Obesity and Central Obesity in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum Reprod Update*. 2012. Vol. 18, No. 6. P. 618–637.
40. Синдром поликистозных яичников : клинич. рек. (утв. Минздравом России). М., 2021. С. 6–13. URL: <https://minzdrav.samregion.ru/> (дата обращения: 11.01.2023).
41. Колода Ю. А., Раевская О. А., Мартынова М. А. Дифференциальная диагностика дисфункции яичников с позиции клинических рекомендаций // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2020. № 4. С. 21–26.
42. Азизова Е. А. Метаболические нарушения и терапевтические возможности при синдроме поликистозных яичников с сопутствующей тиреоидной патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. 93 с.
43. Гродницкая Е. Э., Ильина Н. А., Довженко Т. В. и др. Синдром поликистозных яичников – междисциплинарная проблема // Доктор.Ру. 2016. № 3. С. 59–65.
44. Gariani K., Hugon-Rodin J., Phillippe J., Righini M., Blondon M. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Res*. 2020. Vol. 185. P. 102–108.
45. Адамян Л. В., Азнаурова Я. Б., Филиппов О. С. COVID-19 и женское здоровье: обзор литературы // Проблемы репродукции. 2020. № 26. С. 6–17.
46. Макацария А. Д., Слуханчук Е. В., Бицадзе В. О. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление при COVID-19 // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. № 15. С. 499–514.
47. Wang M. J., Schapero M., Iverson R., Yarrington C. D. Obstetric Hemorrhage Risk Associated with Novel COVID-19 Diagnosis from a Single-Institution Cohort in the United States. *Am J Perinatol*. 2020. Vol. 37, No. 14. P. 1411–1416.
48. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W. et al. Potential Influence of COVID-19/ACE2 on the Female Reproductive System. *Mol Hum Reprod*. 2020. Vol. 26, No. 6. P. 367–373.
49. Худоярова Д. Р., Ганиева А. Б., Холмуродова Х. Х., Ходжиева К. Ф. Влияния COVID-19 и вакцинации против COVID-19 на менструальную функцию и на менструальный цикл женщин // Scientific Approach to the Modern Education System : France International Scientific-Online Conference, July 28, 2022. 2022. № 1. С. 72–76.
50. Парфёнова Я. А., Шибельгут Н. М., Артымук Н. В. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин // Мать и дитя в Кузбассе. 2021. № 3. С. 36–40.
51. Khan S. M., Shilen A., Helsin K. M. et al. SARS-CoV-2 Infection and Subsequent Changes in the Menstrual Cycle among Participants in the Arizona CoVHORT Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022. Vol. 226, No. 2. P. 270–273.
52. Andreeva E. N., Sheremetyeva E. V., Grigoryan O. R. et al. Acne Is a Disease of Civilization. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020. No. 26. P. 6–12. DOI 10.17116/repro2020260116. (In Russian).
53. Wei S., Schmidt M. D., Dwyer T., Norman R. J., Venn A. J. Obesity and Menstrual Irregularity: Associations with SHBG, Testosterone, and Insulin. *Obesity (Silver Spring)*. 2009. Vol. 17, No. 5. P. 1070–1076.
54. Shakirova E. A., Zotova O. A. Metabolic Processes in Women of Reproductive Age with Obesity and Endometrial Hyperplasia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016. Vol. 1, No. 2. P. 76–82. (In Russian).
55. Bril Yu. The Clinical Aspects of Energy Balance Disorders in Physical Exercise. *Health and Ecology Issues*. 2019. No. 59. P. 4–9. (In Russian).
56. Gould T. J., Lysov Z., Liaw P. C. Extracellular DNA and Histones: Double-Edged Swords in Immunothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015. Vol. 13, No. Suppl. 1. P. S82–S91.
57. Dong Y. H., Fu D. G. Autoimmune Thyroid Disease: Mechanism, Genetics and Current Knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014. Vol. 18, No. 23. P. 3611–3618.
58. Romitti M., Fabris V. C., Ziegelmann P. K., Maia A. L., Spritzer P. M. Association between PCOS and Autoimmune Thyroid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Connect*. 2018. Vol. 7, No. 11. P. 1158–1167.
59. Lim S. S., Davies M. J., Norman R. J., Moran L. J. Overweight, Obesity and Central Obesity in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum Reprod Update*. 2012. Vol. 18, No. 6. P. 618–637.
60. Синдром поликистозных яичников : Clinical Guidelines (Approved by the Ministry of Healthcare of Russia). Moscow, 2020. P. 6–13. URL: <https://minzdrav.samregion.ru/> (accessed: 11.01.2023). (In Russian).
61. Koloda Yu. A., Raevskaya O. A., Martynova M. A. Дифференциальная диагностика дисфункции яичников с позиции клинических рекомендаций. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2020. No. 4. P. 21–26. (In Russian).
62. Azizova E. A. Metabolicheskie narusheniia i terapevticheskie vozmozhnosti pri sindrome polikistoznykh iaichnikov s soputstvuiushchei tireoidnoi patologiei : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2021. 93 p. (In Russian).
63. Grodnitskaya E. E., Ilyina N. A., Dovzhenko T. V. et al. Polycystic Ovary Syndrome: Multidisciplinary Issue. *Doktor.Ru*. 2016. No. 3. P. 59–65. (In Russian).
64. Gariani K., Hugon-Rodin J., Phillippe J., Righini M., Blondon M. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Res*. 2020. Vol. 185. P. 102–108.
65. Adamyan L. V., Aznaurova Ya. B., Filippov O. S. COVID-19 and Women's Health (Literature Review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020. No. 26. P. 6–17. DOI 10.17116/repro2020260216. (In Russian).
66. Makatsariya A. D., Slukhanchuk E. V., Bitsadze V. O. et al. Thrombotic Storm, Hemostasis Disorders and Thromboinflammation in COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021. No. 15. P. 499–514. (In Russian).
67. Wang M. J., Schapero M., Iverson R., Yarrington C. D. Obstetric Hemorrhage Risk Associated with Novel COVID-19 Diagnosis from a Single-Institution Cohort in the United States. *Am J Perinatol*. 2020. Vol. 37, No. 14. P. 1411–1416.
68. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W. et al. Potential Influence of COVID-19/ACE2 on the Female Reproductive System. *Mol Hum Reprod*. 2020. Vol. 26, No. 6. P. 367–373.
69. Khudoyarova D. R., Ganieva A. B., Kholmurodova Kh. Kh., Khodzhieva K. F. Vlianie COVID-19 i vaksinatсии protiv COVID-19 na menstrualnuu funktsiiu i na menstrualnyi tsikl zhenshchin. *Scientific Approach to the Modern Education System : France International Scientific-Online Conference, July 28, 2022*. 2022. No. 1. P. 72–76. (In Russian).
70. Parfenova Ya. A., Shibelgut N. M., Artyuk N. V. The Impact of New Coronavirus Infection COVID-19 on Women's Reproductive Health. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021. No. 3. P. 36–40. (In Russian).
71. Khan S. M., Shilen A., Helsin K. M. et al. SARS-CoV-2 Infection and Subsequent Changes in the Menstrual Cycle among Participants in the Arizona CoVHORT Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022. Vol. 226, No. 2. P. 270–273.

52. Ozimek N., Velez K., Anvari H. et al. Impact of Stress on Menstrual Cyclicity during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Survey Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2022. Vol. 31, No. 1. P. 84–90.
53. Takmaz T., Gundogmus I., Okten S. B., Gunduz A. The impact of COVID-19-Related Mental Health Issues on Menstrual Cycle Characteristics of Female Healthcare Providers. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021. Vol. 47, No. 9. P. 3241–3249.
52. Ozimek N., Velez K., Anvari H. et al. Impact of Stress on Menstrual Cyclicity during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Survey Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2022. Vol. 31, No. 1. P. 84–90.
53. Takmaz T., Gundogmus I., Okten S. B., Gunduz A. The impact of COVID-19-Related Mental Health Issues on Menstrual Cycle Characteristics of Female Healthcare Providers. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021. Vol. 47, No. 9. P. 3241–3249.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

- А. Д. Дели** – аспирант, врач акушер-гинеколог.  
**А. Э. Каспарова** – доктор медицинских наук, профессор.  
**О. Г. Литовченко** – доцент, профессор.  
**В. С. Шелудько** – аспирант, врач акушер-гинеколог.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

- A. D. Deli** – Postgraduate, Obstetrician-Gynecologist.  
**A. E. Kasparova** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.  
**O. G. Litovchenko** – Associate Professor, Professor.  
**V. S. Sheludko** – Postgraduate, Obstetrician-Gynecologist.

# КОРРЕЛЯЦИЯ БЕЛКА S100B И СТЕПЕНИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Вели Зеллабдун оглы Мовсумов<sup>1✉</sup>, Любовь Порфирьевна Смертина<sup>2</sup>

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

<sup>1</sup>veli.mov94@gmail.com<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8122-9939>

<sup>2</sup>Smertina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0318-3960>

**Аннотация.** Цель – исследование у пациентов с ВИЧ-инфекцией связи между когнитивными нарушениями и нейроспецифическим белком S100β. Обследовано 20 пациентов с ВИЧ-инфекцией с определением количественного содержания в крови нейроспецифического белка S100β по Монреальской шкале (MoCa-тест). Все пациенты с ВИЧ-инфекцией и когнитивными нарушениями имели повышенный уровень S100β, при этом в части случаев при наличии повышенного уровня белка S100β снижение когнитивных функций не выявлено. S100β может быть маркером повреждения центральной нервной системы в виде снижения когнитивных функций, однако неясно, может ли повышенный уровень S100β быть предиктором грядущего когнитивного дефицита.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, когнитивная дисфункция, нейроспецифический белок

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

**Для цитирования:** Мовсумов В.З., Смертина Л.П. Корреляция белка S100β и степени когнитивных нарушений у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 74–76. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-74-76.

Original article

## CORRELATION OF THE S100B PROTEIN AND THE DEGREE OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

Veli Z. Movsumov<sup>1✉</sup>, Lyubov P. Smertina<sup>2</sup>

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

<sup>1</sup>veli.mov94@gmail.com<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8122-9939>

<sup>2</sup>Smertina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0318-3960>

**Abstract.** The study aims to investigate the relation between cognitive impairments and neurospecific S100β protein in HIV patients. The quantitative content of the neurospecific S100β protein in the blood of 20 patients with HIV infection was determined using the Montreal scale (MoCa test). In all cases, HIV patients with cognitive impairment had an elevated level of S100β, while in some cases, patients with an increased level of the S100β protein did not suffer from cognitive decline. S100β may be a marker of central nervous system damage causing cognitive decline, but it is not clear whether elevated levels of S100β can be a predictor of future cognitive deficiency.

**Keywords:** HIV infection, cognitive dysfunction, neurospecific protein

**Code:** 3.3.3. Pathophysiology.

**For citation:** Movsumov V.Z., Smertina L.P. Correlation of the S100β Protein and the Degree of Cognitive Impairments in Patients with HIV Infection. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 74–76. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-74-76.

### ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с ВИЧ-инфекцией на всех стадиях заболевания в 90 % случаев обнаруживаются поражения головного мозга, в 50–70 % – в виде симптомов когнитивного дефицита, реже, в 10 % – деменция и, как

следствие, постепенная потеря профессиональных навыков и ранняя инвалидизация [1–3].

Актуальным направлением изучения нейрпатологии при ВИЧ-инфекции является исследование

нейроспецифических биомаркеров для разработки неинвазивных методов диагностики повреждения нервной ткани [3, 4]. Одним из представителей группы нейроспецифических биомаркеров является Са-связывающий глиоспецифичный белок S100 $\beta$ , определяемый в норме и при патологии. Многочисленные исследования продемонстрировали, что уровни S100 $\beta$  коррелируют у пациентов с наличием, тяжестью и скоростью прогрессирования комплекса СПИД-деменции (ADC – AIDS Dementia Complex) [5]. Вместе с тем, в литературе не найдено сообщений о содержании белка S100 $\beta$  при преддементных состояниях у больных с ВИЧ.

**Цель** – исследовать связь между когнитивными нарушениями и нейроспецифическим белком S100 $\beta$  у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 20 пациентов с ВИЧ в возрасте от 28 до 60 лет с длительностью заболевания от 5 до 20 лет, получающие высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с наличием гепатита и актуальной наркотической зависимостью, а также больные, у которых когнитивный

дефицит мог быть обусловлен другим заболеванием или резидуальным состоянием. Оценка нарушений когнитивных функций производили с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCa) [6]. MoCa создана для скрининга невыраженных изменений когнитивных функций, в частности зрительно-пространственного восприятия, исполнительных функций, внимания, оперативной памяти. Речь пациентов оценивали с помощью названия определенных животных, повторению нескольких предложений и беглости речи. Каждый раздел имел оценку в баллах. Также произведена оценка количественного содержания протеина S100 $\beta$ .

Статистическая обработка выполнена с помощью программных пакетов MS Excel, StatSoftStastica 10.0. Оценка значимости различий выполнялась при помощи Z-теста, уровень статистической значимости различий выборочных данных представлен значением  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов MoCa показал снижение когнитивных функций у 8 (40%) человек, в большей степени – кратковременной и долговременной памяти (рис. 1).



Рис. 1. Результаты оценки когнитивных сфер по тесту MoCa

Легкие когнитивные нарушения выявлены у 6 (75%), умеренные – у двоих (25%) пациентов. Как и предполагалось, легкие когнитивные нарушения отмечались при меньшей длительности заболевания ВИЧ-инфекцией. Повышение белка S100 $\beta$  у пациентов с когнитивным дефицитом было существенным – у пациентов с легким и умеренным когнитивным дефицитом содержание S100 $\beta$  было более 0,15 мкг/л и 0,35 мкг/л соответственно при норме менее 0,15 мкг/л ( $p < 0,05$ ).

У 4 (20%) человек когнитивные функции не страдали, при этом повышение содержания белка S100 $\beta$  было таким же, как и у больных с легкими когнитивными нарушениями. По-видимому, у таких пациентов имеет место бессимптомная стадия повреждения головного мозга и существует риск развития когни-

тивного дефицита в последующем. Насколько повышение уровня белка S100 $\beta$  опережает появление когнитивного дефицита можно выяснить, вероятно, при динамическом наблюдении за этими больными, а применение MoCa должно быть дополнено другими методиками оценки когнитивных функций у таких пациентов.

При недостаточном количестве обследованных больных с ВИЧ остается неясным, является ли повышение содержания белка S100 $\beta$  чувствительным маркером при легких и умеренных когнитивных нарушениях, поэтому планируется продолжить исследования, в том числе о влиянии специфической терапии ВИЧ-инфекции на динамику когнитивных нарушений и на содержание белка S100 $\beta$ . Для большей достоверности результатов следует при впервые установлен-

ном диагнозе ВИЧ-инфекции проводить тестирование когнитивных функций для определения их исходного уровня.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейроспецифический белок S100 $\beta$  может быть маркером повреждения центральной нервной системы в виде снижения когнитивных функций до степени легких и умеренных нарушений у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Пациенты без когнитивных нарушений, ко-

торые продемонстрировали повышенные показатели S100 $\beta$ , нуждаются в дальнейшем наблюдении для определения динамики когнитивных функций либо повторной оценки когнитивного статуса с использованием дополнительных тестов.

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

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

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Евзельман М. А., Снимщиков И. А., Королева Л. Я. и др. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 3. С. 89–93.
2. Степанова Е. В., Леонова О. Н., Шеломов А. С. и др. Основные причины поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // Журн. инфектологии. 2017. Т. 9, № 451. С. 94.
3. Гайсина А. В., Магонов Е. П., Громова Е. А. и др. Патологические механизмы ВИЧ-ассоциированных нейрокognитивных расстройств // Лучевая диагностика и терапия. 2016. № 2. С. 6–21.
4. Шеломов А. С., Степанова Е. В., Леонова О. Н. и др. Клиническая и радиологическая характеристики поражений центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 1. С. 43–54.
5. Du Pasquier R. A., Jilek S., Kalubi M. et al. Marked Increase of the Astrocytic Marker S100B in the Cerebrospinal Fluid of HIV-infected Patients on LPV/r-monotherapy. AIDS 2015. Vol. 27, No. 2. P. 203–210.
6. Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. Journal of the American Geriatrics Society. 2005. Vol. 53, No. 4. P. 695–699.

### REFERENCES

1. Evzelman M. A., Snimshchikov I. A., Koroleva L. Ya. et al. Neurological Disorders Associated with HIV-Infection. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015. Vol. 115, No. 3. P. 89–93. (In Russian).
2. Stepanova E. V., Leonova O. N., Shelomov A. S. et al. Osnovnyye prichiny porazheniia golovnogo mozga pri VICH-infektsii. Journal Infectology. 2017. Vol. 9, No. 451. P. 94. (In Russian).
3. Gaisina A. V., Magonov E. P., Gromova E. A. et al. Pathological Mechanisms of HIV-Associated Neurocognitive Frustration. Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2016. No. 2. P. 6–21. (In Russian).
4. Shelomov A. S., Stepanova E. V., Leonova O. N. et al. Clinical and Radiologic Characteristics of CNS Lesions in HIV Patients. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2017. Vol. 9, No. 1. P. 43–54. (In Russian).
5. Du Pasquier R. A., Jilek S., Kalubi M. et al. Marked Increase of the Astrocytic Marker S100B in the Cerebrospinal Fluid of HIV-infected Patients on LPV/r-monotherapy. AIDS 2015. Vol. 27, No. 2. P. 203–210.
6. Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. Journal of the American Geriatrics Society. 2005. Vol. 53, No. 4. P. 695–699.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**В. З. Мовсумов** – преподаватель, врач-невролог.

**Л. П. Смертина** – кандидат медицинских наук, доцент, врач-невролог.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**V. Z. Movsumov** – Lecturer, Neurologist.

**L. P. Smertina** – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Neurologist.

# КОРРЕКЦИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ МИЕЛОТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТОМ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК БОЛИГОЛОВА ПЯТНИСТОГО

Елена Павловна Федорова<sup>1</sup>, Мария Васильевна Филонова<sup>2</sup>,  
Оксана Владимировна Неупокоева<sup>3</sup>, Татьяна Юрьевна Дубская<sup>4✉</sup>,  
Алексей Александрович Чуринов<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<sup>2,5</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

<sup>1</sup>fedorova-elen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6788-964X>

<sup>2</sup>maria-caurus7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0262-8136>

<sup>3</sup>repaov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5732-0705>

<sup>4</sup>tatatox@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0203-3768>

<sup>5</sup>toxicology\_lab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6088-7286>

**Аннотация.** Цель – изучить влияние экстрактов фурукумаринов, выделенных из культуры клеток болиголова пятнистого, на коррекцию цитостатической миелосупрессии, вызванной введением цисплатина. Эксперименты проведены на 160 мышах-самках CD-1 массой 18–25 г. Цитостатическая миелосупрессия моделировалась введением цисплатина мышам однократно внутрибрюшинно в максимально переносимой дозе – 10 мг/кг. Контрольная группа животных получала физиологический раствор. Вызванные нарушения корректировали введением экстракта из культуры клеток болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.) в дозе 30 мг/кг. В качестве препарата сравнения выступал Варфарин Никомед (доза 4 мг/кг). Корректоры начинали вводить внутривенно на 6-е сутки после введения цисплатина в течение четырех дней. Исследование показателей проводилось на 1, 2, 5, 7, 10, 15, 20 и 30-е сутки после введения цисплатина. Исследование показателей костного мозга и периферической крови проводили по стандартной методике. Статистический анализ проводился программой Stat Plus Pro (build 7.3.0.0). Применение экстракта культуры клеток болиголова пятнистого в условиях цитостатической миелосупрессии, вызванной введением цисплатина в максимально переносимой дозе 10 мг/кг, способствует восстановлению миелоидного и эритроидного ростков кроветворения, нормализации показателей костного мозга и периферической крови. В костном мозге наблюдалось повышение общего количества миелокариоцитов за счет увеличения числа зрелых нейтрофилов и лимфоцитов, эритробластов и нормобластов. В периферической крови отмечено повышение содержания эритроцитов и лейкоцитов (за счет увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов). Динамика восстановления ростков кроветворения при применении экстракта культуры клеток болиголова пятнистого схожа с динамикой восстановления при применении Варфарина.

**Ключевые слова:** цисплатин, миелотоксичность, экстракт культуры клеток болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.)

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

**Для цитирования:** Федорова Е.П., Филонова М.В., Неупокоева О.В., Дубская Т.Ю., Чуринов А.А. Коррекция цитостатической миелотоксичности экстрактом культуры клеток болиголова пятнистого // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 77–82. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-77-82.

Original article

## POISON HEMLOCK CELL CULTURE EXTRACT CORRECTION OF CYTOSTATIC MYELOTOKSICITY

Elena P. Fedorova<sup>1</sup>, Mariya V. Filonova<sup>2</sup>, Oksana V. Neupokoeva<sup>3</sup>,  
Tatyana Yu. Dubskaya<sup>4✉</sup>, Aleksey A. Churin<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>2,5</sup>National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

<sup>1</sup>fedorova-elen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6788-964X>

<sup>2</sup>maria-caurus7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0262-8136>

<sup>3</sup>repaov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5732-0705>

<sup>4</sup>tatatox@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0203-3768>

<sup>5</sup>toxicology\_lab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6088-7286>

**Abstract.** The study aims to analyze furocoumarin extracts isolated from poison hemlock cell culture influencing the correction of cisplatin-caused cytostatic myelosuppression. The experiments were carried out on 160 CD1 female mice weighing 18–25 g. Cytostatic myelosuppression was simulated by administering cisplatin intraperitoneally once at a maximum tolerated dose of 10 mg/kg. The control group received physiological saline injections. Poison hemlock (*Conium maculatum* L.) cell culture extract was administered at a dose of 30 mg/kg to prevent the development of disorders. 4 mg/kg of Warfarin Nycomed was used for comparison examination. The correctors were administered intragastrically on the sixth day after cisplatin injected for four days. The indicators were examined on the 1st, 2nd, 5th, 7th, 10th, 15th, 20th and 30th days following the administration of cisplatin. The bone marrow and peripheral blood values were examined using the standard method. Statistical analysis was carried out using Stat Plus Pro (build 7.3.0.0). Under conditions of cytostatic myelosuppression caused by the administration of 10 mg/kg (maximum tolerated dose) of cisplatin, the use of the poison hemlock cell culture extract contributes to the restoration of myeloid and erythroid hematopoietic germs, as well as the normalization of bone marrow and peripheral blood values. With increase in the number of mature neutrophils and lymphocytes, erythroblasts, and normoblasts, the total number of myelokaryocytes increased. The content of erythrocytes and leukocytes increased in the peripheral blood as the number of segmented neutrophils and lymphocytes increased. The dynamics of hematopoietic sprout recovery with poison hemlock cell culture extract are similar to those of Warfarin.

**Keywords:** cisplatin, myelotoxicity, poison hemlock cell culture extract (*Conium maculatum* L.)

**Code:** 3.3.3. Pathophysiology.

**For citation:** Fedorova E. P., Filonova M. V., Neupokoeva O. V., Dubskaya T. Yu., Churin A. A. Poison Hemlock Cell Culture Extract Correction of Cytostatic Myelotoxicity. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 77–82. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-77-82.

## ВВЕДЕНИЕ

Борьба с онкологическими заболеваниями остается одной из главных проблем в современной медицинской практике. Выбор эффективного и безопасного лечения злокачественных новообразований является актуальным, так как негативной стороной химиотерапии как неотъемлемой частью противоопухолевой терапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью их действия [1, 2]. Большинство антибластомных средств, повреждая быстроделяющиеся клетки, поражают и нормальные клетки тканей с высокой регенеративной активностью, в частности, клетки костного мозга [3, 4]. Повреждение клеток костного мозга и, соответственно, клеток периферической крови приводит к формированию анемий и нейтропений, возникновение которых в значительной степени повышает риск развития инфекционных осложнений. Развитие дозолимитирующей миелотоксичности накладывает значительные ограничения на цитостатическую терапию злокачественных новообразований и изменяет ее интенсивность [5]. Цисплатин – химиотерапевтический агент, применяющийся в схемах лечения онкологических заболеваний, как и многие противоопухолевые препараты способен вызывать развитие цитостатической миелосупрессии [4]. В связи с этим, актуальным является поиск лекарственных препаратов для снижения токсических эффектов химиотерапии, которые, нивелируя побочные эффекты антибластомных средств, не отменяют их основного фармакологического действия. В литературе появляется больше сведений о препаратах, в составе которых имеются фурукумарины, обладающие самостоятельным противоопухолевым действием, при этом у них также отмечаются антикоагулянтный, противовоспалительный, анальгетический, антиоксидантный и другие эффекты [6, 7]. В исследовании применяли экстракт, полученный из культуры клеток болиголова пятнистого, содержащий в своем составе сумму фурукумаринов [8]. В качестве препарата сравнения использовали Варфарин, который, как и фурукумарины,

относится к группе кумаринов, представляющих интерес для исследования их влияния на систему крови в условиях цитостатической миелосупрессии.

**Цель** – изучить влияние фурукумаринов, выделенных из культуры клеток болиголова пятнистого, на коррекцию цитостатической миелосупрессии, вызванной введением цисплатина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 160 мышах-самках линии CD 1 массой 18–25 г (питомник НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга, сертификат здоровья имеется). Мыши содержались по принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных правилам. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены Комиссией по биоэтике НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга.

Мышам для получения цитостатической миелосупрессии ставили однократно инъекцию цисплатина (Cisplatin-LANS, ЛЭНС-ФАРМ, Россия) внутривенно в максимально переносимой дозе (МПД) – 10 мг/кг. Контрольная группа животных получала физиологический раствор. Коррекцию вызванных нарушений проводили экстрактом культуры клеток болиголова пятнистого (ЭКБП) (*Conium maculatum* L.), содержание не менее 90 % суммы фурукумаринов (бергаптен, ксантотоксин, изопимпинеллин). Культура клеток болиголова пятнистого предоставлена кафедрой физиологии растений, биотехнологии и биоинформатики Томского государственного университета. Корректоры применяли в дозе 30 мг/кг. Препаратом сравнения был Варфарин Никомед (Такеда, Польша) в дозе 4 мг/кг. Экстракт и Варфарин животные получали внутривенно с 6-х суток и в течение четырех дней после введения цитостатика. Исследование показателей проводилось на 1, 2, 5, 7, 10, 15, 20 и 30-е сутки после введения цисплатина. Мазки костного мозга приготавливали из гомогената фрагмента миелоидной ткани, взятой из сегмента грудины, и аутологичной сыворотки (1:1). Процентное содержание от-

дельных клеточных форм при подсчете миелограмм мышей переводили в абсолютные цифры –  $\times 10^6$  клеток на бедро [9]. Для определения гематологических показателей кровь забирали из хвостовой вены в микроветту для гематологического анализатора в общем объеме 0,2 мл. В периферической крови исследовали стандартные показатели: количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, концентрацию гемоглобина и гематокритное число, используя автоматический гематологический анализатор Mythic18(vet), (EU) [9]. Комбинированную окраску препаратов костного мозга и периферической крови проводили фиксатором-красителем Май – Грюнвальда и азури II-эозином по Нохту и оценивали подсчетом с помощью микроскопии (Микмед-5 производства ОАО «ЛОМО») [10].

Значимость различий оценивали программой Stat Plus Pro (build 7.3.0.0). Рассчитывались показатели: среднее арифметическое (X), ошибка среднего арифметического (m). Нормальность распределения определяли с помощью стандартизованных коэффициентов асимметрии и эксцесса. При распределении по ненормальному закону использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости заданным 1 и 5 %.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проводилось с целью поиска корректоров сдвигов коагуляционного звена системы

гемостаза. Систему крови можно рассматривать как один из компонентов реализации гемостаза, где форменные элементы крови не только первыми реагируют, но и могут влиять на изменения в системе гемостаза [11–13].

Применение цисплатина в МПД мышам-самкам приводило к развитию гипоплазии костного мозга, которая сопровождалась снижением общего числа миелокариоцитов (ОКК) на протяжении всего периода исследования, за исключением 7 и 10-х суток (рис. 1а). Восстановление ОКК на 7 и 10-е сутки предположительно можно объяснить компенсаторным восстановлением пула клеток костного мозга, а затем повторным снижением клеточности под действием метаболитов цисплатина на более поздних сроках. Снижение ОКК сопровождалось понижением содержания незрелых и зрелых гранулоцитов костного мозга (рис. 1б, 1в). Применение цисплатина приводило к уменьшению числа лимфоцитов в период со 2-х по 7-е сутки, с последующим повышением на 10 и 15-е сутки на 24 % ( $p < 0,05$ ) и повторным понижением на 20-е сутки относительно контрольных значений (рис. 1г). Наиболее частыми и крайне тяжелыми осложнениями применения противоопухолевых препаратов является развитие нейтропении. Эти сдвиги, как правило, связаны с прямым воздействием цитостатика на клетки-предшественники костного мозга и опосредованно – на его строму [14].

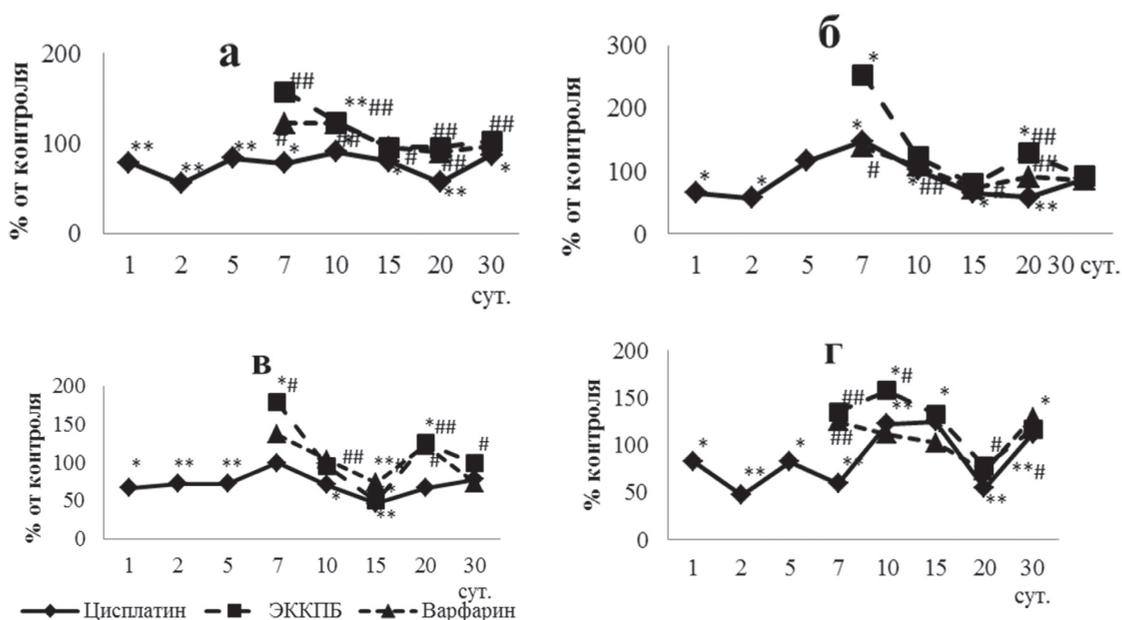


Рис. 1. Влияние экстракта культуры клеток болиголова пятнистого и Варфарина на фоне действия цисплатина на общее количество клеток костного мозга: а) миелокариоцитов; б) незрелых нейтрофилов; в) зрелых нейтрофилов; г) лимфоцитов

Изменения показателей костного мозга соответствовали изменениям показателей в периферической крови. Число лейкоцитов со 2-х по 15-е сутки было ниже контрольных значений за счет понижения количества сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов (рис. 2а, 2б, 2в). При этом содержание сегментоядерных гранулоцитов было ниже контрольных величин только на 2, 5 и 15-е сутки в сравнении со значениями контрольной группы (рис. 2б). Считается, что одним из механизмов развития миелосупрессии и, как следствие, цитопении в периферической крови является

индукция окислительного стресса в клетках костного мозга, образующиеся в результате активные формы кислорода ведут к гибели клеток [4, 15]. Исходя из вышесказанного, целесообразным является поиск путей коррекции цитостатической миелотоксичности препаратами, обладающими антиоксидантными свойствами. В связи с этим, интерес представляют препараты, действующим веществом которых являются фурукумарины, так как они обладают антиоксидантными свойствами и могут нейтрализовать продукты индукции окислительного стресса [6, 7].

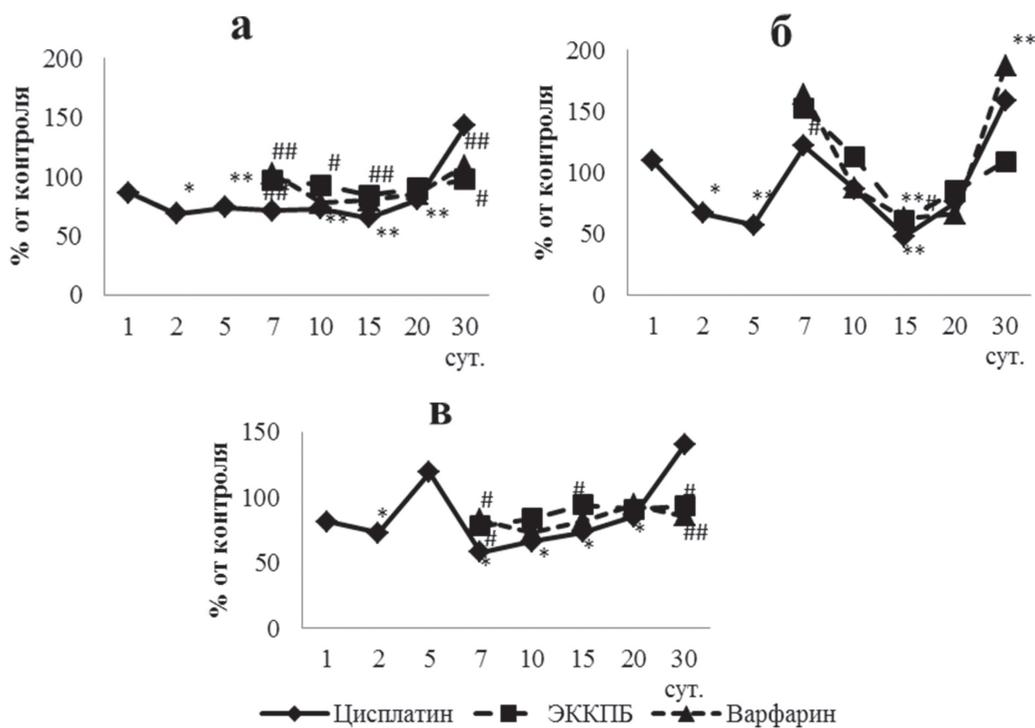


Рис. 2. Влияние экстракта культуры клеток болиголова пятнистого и Варфарина на фоне действия цисплатина на содержание в периферической крови: а) лейкоцитов; б) сегментоядерных нейтрофилов; в) лимфоцитов

Введение ЭККБП на фоне действия цисплатина приводило к увеличению ОКК костного мозга на протяжении всего исследования (за исключением 7-х суток) за счет повышения содержания зрелых нейтрофильных гранулоцитов (за исключением 15-х суток) (рис. 1а, рис. 1в). Число незрелых нейтрофилов при введении ЭККБП повышалось только на 20-е сутки на 123% ( $p < 0,01$ ) в сравнении с животными, получавшими цисплатин (рис. 1б), тогда как количество лимфоцитов было выше соответствующих значений у животных, получавших цисплатин, на 7, 10, 20-е сутки (рис. 1г). Применение ЭККБП для коррекции выявленных нарушений в периферической крови способствовало повышению содержания лейкоцитов в течение всего периода исследования (за исключением 20-х суток), при этом отмечался рост числа нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов (рис. 2а). Так, содержание сегментоядерных нейтрофилов у животных, получавших экстракт, было выше значений у животных, получавших цитостатик, на 7 и 15-е сутки на 26,8 и 28,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 2б). При этом количество лимфоцитов в этот же период исследования было выше соответствующих значений в группе животных с инъекцией цитостатиком, а также на 30-е сутки (рис. 2в).

Изменения показателей при введении препарата сравнения Варфарина соответствовали изменениям при применении ЭККБП, при этом между собой эти группы не отличались. Также отмечено повышение ОКК костного мозга на протяжении всего исследования (за исключением 30-х суток) за счет повышения содержания зрелых нейтрофильных гранулоцитов (за исключением 15-х суток) (рис. 1а, рис. 1в). При этом количество лимфоцитов было выше соответствующего уровня величин у животных, получавших цисплатин, на 7 и 20-е сутки исследования (рис. 1г). В периферической крови введение варфарина на фоне действия цисплатина способствовало повышению числа лейкоцитов только

на 7-е сутки за счет увеличения количества лимфоцитов; содержание лимфоцитов также повышалось на 30-е сутки. Препараты, содержащие в своем составе фурукумарины, проявляя антиоксидантные свойства, способствуют нейтрализации и выведению свободных радикалов, образующихся в результате окислительного стресса, тем самым нивелируя токсический эффект после применения цитостатика [6].

Введение цисплатина в МПД также приводило к угнетению эритроидного роста кроветворения. Наблюдалось снижение количества эритрономобластов на 1 и 2-е сутки (15,3 и 11,9% ( $p < 0,01$ ) соответственно от контрольных значений) с последующим их повышением и повторным снижением на 15-е сутки (рис. 3а). При этом число нормобластов было ниже контрольных значений на протяжении всего периода исследования (за исключением 5-х суток) (рис. 3б). Клетки костного мозга чувствительны к химиотерапевтическим агентам, в основе механизма действия которых лежит повреждение ДНК, что приводит к генетическим изменениям и мутациям [15]. Как правило, такие поврежденные клетки подвергаются апоптозу, и тем самым снижается клеточный пул костного мозга [16]. Изменения, наблюдавшиеся в костном мозге, были идентичны изменениям в периферической крови. Так, угнетение эритроидного роста кроветворения в костном мозге при введении цисплатина в МПД сопровождалось снижением количества эритроцитов через 48 часов на 21,7% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями группы контроля с последующим повышением на 5-е сутки и повторным понижением в период с 7-х по 20-е сутки (рис. 3в). При этом концентрация гемоглобина, снижаясь через 48 часов, оставалась ниже контрольных значений в течение всего периода исследования, тогда как гематокритное число уменьшалось с 48 часов по 15-е сутки.

Введение ЭККБП на фоне действия цитостатика способствовало повышению числа нормобластов кост-

ного мозга на 7, 10 и 30-е сутки эксперимента (рис. 3б). Увеличение числа более зрелых нормобластов говорит о том, что фурукумарины обладают свойствами стимуляции процессов дифференцировки эритроидных клеток [17]. Схожая динамика наблюдалась в периферической крови. Так, количество эритроцитов с 7-х по 20-е сутки исследования превышало соответствующие значения в группе животных, получавших цисплатин (рис. 3в). Введение Варфарина, в отличие от применения ЭККПБ, способствовало повышению числа эри-  
тронормобластов костного мозга на 10, 15 и 30-е сутки на 76, 189 и 148% ( $p < 0,01$ ) соответственно в сравне-

нии с животными, получавшими цисплатин (рис. 3а). При этом количество нормобластов было увеличено в течение всего периода исследования (рис. 3б). Полученные данные свидетельствуют, что помимо способности активировать процессы дифференцировки фурукумарины оказывают стимулирующее воздействие на эритроидный росток кроветворения [17]. В периферической крови также было отмечено повышение содержания эритроцитов с 7-х по 15-е сутки исследования (рис. 3в). В этот же период исследования увеличивалось гематокритное число, тогда как концентрация гемоглобина была повышена только на 7 и 30-е сутки.

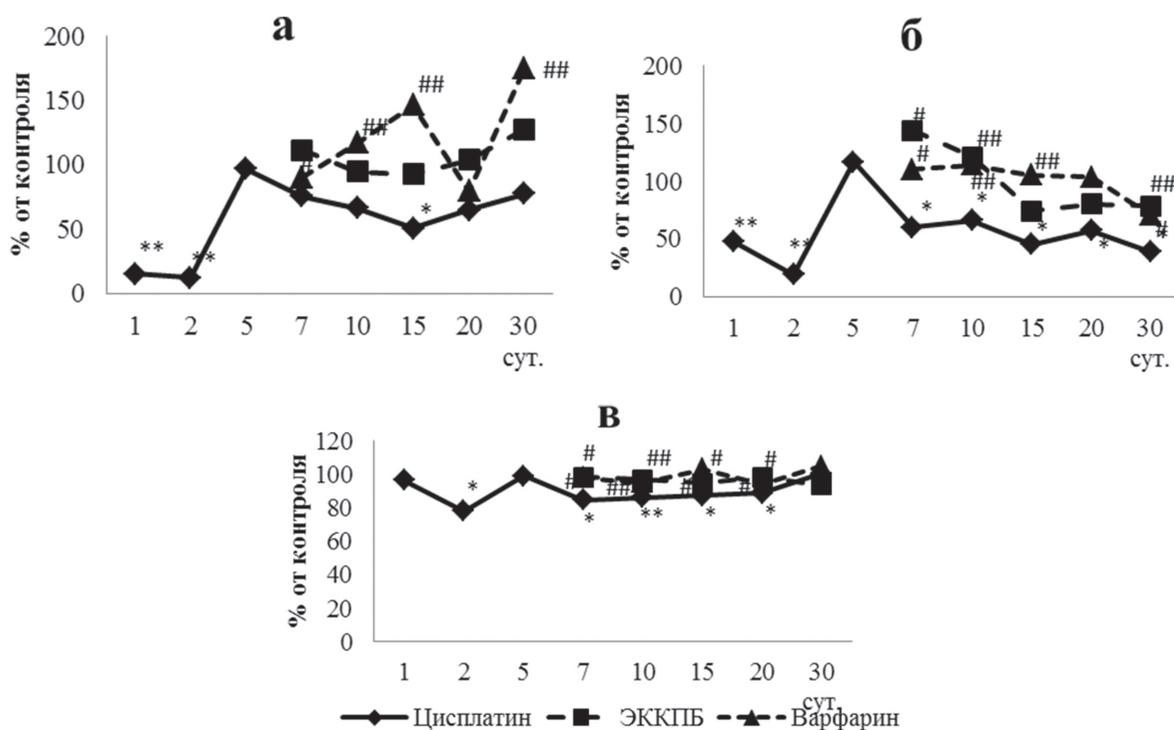


Рис. 3. Влияние экстракта культуры клеток болиголова пятнистого и варфарина на фоне действия цисплатина на содержание в периферической крови: а) эритробластов; б) нормобластов костного мозга; в) эритроцитов

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что введение исследуемого экстракта, содержащего фурукумарины, и препарата сравнения Варфарин способствует восстановлению миелоидного и эритроидного ростков кроветворения, угнетение которых наблюдалось на фоне действия цисплатина. В костном мозге отмечено повышение общего количества миелокариоцитов. Восстановление миелоидного и эритроидного ростков кроветворения выразилось в повышении количества зрелых нейтрофилов и лимфоцитов, эритробластов и нормобластов (полихроматофильные и оксифильные). При этом в периферической крови было выявлено повышение количества лейкоцитов за счет увеличения числа зрелых нейтрофилов, лимфоцитов и эритроцитов.

Введение экстракта культуры клеток болиголова пятнистого, как и Варфарина, стимулировало процессы дифференцировки эритробластов костного мозга в более зрелые нормобласты. По результатам проведенного исследования можно сделать заключение, что фурукумарины, проявляя антикоагулянтные свойства, также способствуют нормализации показателей в системе крови на фоне действия цисплатина.

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

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

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Снеговой А. В., Давыдов М. И. Современные возможности поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2016. Т. 27, № 2. С. 5–16.

### REFERENCES

1. Snegovoy A. V., Davydov M. I. Modern Possibilities in Maintenance Therapy of Antitumour Treatment. Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center. 2016. Vol. 27, No. 2. P. 5–16. (In Russian).

2. Nurgali K., Jagoe R. T., Abalo R. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae?. *Front Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 245. DOI 10.3389/fphar.2018.00245.
3. Кобилев О. Р. Современные принципы коррекции гематологической токсичности химиотерапии злокачественных опухолей (обзор литературы) // *European Science.* 2019. № 5. С. 66–73. DOI 10.24411/2410-2865-2019-10504.
4. Lin S.-H., Li M.-H., Chuang K.-A. et al. Chlorella Sorokiniana Extract Prevents Cisplatin-Induced Myelotoxicity in vitro and in vivo. *Oxid Med Cell Longev.* 2020. P. 7353618. DOI 10.1155/2020/7353618.
5. Петрова Г. Д., Черныавская Т. З., Горбунова Н. В. и др. Эффективность липегфилграстима при нейтропении, индуцированной химиотерапией // *Онкогематология.* 2015. Т. 10, № 4. С. 38–42.
6. Bruni R., Barreca D., Protti M. et al. Botanical Sources, Chemistry, Analysis, and Biological Activity of Furanocoumarins of Pharmaceutical Interest. *Molecules.* 2019. Vol. 24, No. 11. P. 2163. DOI 10.3390/molecules24112163.
7. Melough M. M., Cho E., Chun O. K. Furocoumarins: A Review of Biochemical Activities, Dietary Sources and Intake, and Potential Health Risks. *Food Chem Toxicol.* 2018. Vol. 113. P. 99–107.
8. Филонова М. В. Фурукумарины в коррекции нарушений гемостаза, миело- и гепатотоксичности, вызванных применением цисплатина (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2021. 26 с.
9. Дыгай А. М., Голосов О. С., Агафонов В. И. Возрастная характеристика кроветворной ткани белых крыс // *Механизмы патологических реакций.* 1981. С. 32–37.
10. Гольдберг Е. Д., Дыгай А. М., Шахов В. П. Методы культуры ткани в гематологии. Томск, 1992. 272 с.
11. Periyah M. H., Halim A. S., Saad A. Z. M. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017. Vol. 11, No. 4. P. 312–327.
12. Swystun L. L., Liaw P. C. The Role of Leukocytes in Thrombosis. *Blood.* 2016. Vol. 128, No. 6. P. 753–762. DOI 10.1182/blood-2016-05-718114.
13. Weisel J. W., Litvinov R. I. Red Blood Cells: The Forgotten Player in Hemostasis and Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2019. Vol. 17, No. 2. P. 271–282. DOI 10.1111/jth.14360.
14. Сакаева Д. Д. Методы коррекции токсической нейтропении при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей // *Рос. биотерапевт. журн.* 2003. Т. 2, № 2. С. 39–46.
15. Basu A., Ghosh P., Bhattacharjee A., Patra A. R., Bhattacharya S. Prevention of Myelosuppression and Genotoxicity Induced by Cisplatin in Murine Bone Marrow Cells: Effect of an Organovanadium Compound Vanadium(III)-L-Cysteine. *Mutagenesis.* 2015. Vol. 30, No. 4. P. 509–517.
16. Неупокоева О. В., Федорова Е. П., Ставрова Л. А. и др. Отдаленные эффекты противоопухолевого препарата паклитаксел на наследственный материал и кроветворную систему мышей линии CBA // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины.* 2020. Т. 169, № 1. С. 49–53.
17. Salvador A., Brognara E., Vedaldi D. et al. Induction of Erythroid Differentiation and Increased Globin mRNA Production with Furocoumarins and Their Photoproducts. *J Photochem Photobiol B.* 2013. Vol. 121. P. 57–66. DOI 10.1016/j.jphotobiol.2013.02.011.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****Е. П. Федорова** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник.**М. В. Филонова** – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник.**О. В. Неупокоева** – кандидат биологических наук, научный сотрудник.**Т. Ю. Дубская** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.**А. А. Чурин** – доктор медицинских наук.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****E. P. Fedorova** – Candidate of Sciences (Medicine), Researcher.**M. V. Filonova** – Candidate of Sciences (Biology), Junior Researcher.**O. V. Neupokoeva** – Candidate of Sciences (Biology), Researcher.**T. Yu. Dubskaya** – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher.**A. A. Churin** – Doctor of Sciences (Medicine).