

ISSN 2304-9448

№ 2 / 2023

Том 16

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# ВЕСТНИК СУРГУ

# МЕДИЦИНА



СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Научно-практический  
рецензируемый журнал



**Т. 16, № 2**

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

**Учредитель и издатель:** бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет».

**Адрес учредителя и издателя:** 628412, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, пр. Ленина, 1.  
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 01.02.2022 по следующим научным специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.20. Кардиология, 3.1.21. Педиатрия, 3.1.23. Дерматовенерология, 3.1.9. Хирургия, 3.3.3. Патологическая физиология; с 07.12.2022 по следующей научной специальности: 3.1.25. Лучевая диагностика.

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.

Журнал включен в базу данных РИНЦ (лицензионный договор с Научной электронной библиотекой № 572-09/2013).

Зарегистрирован в Национальном центре ISSN Российской Федерации, ISSN 2304-9448.

#### Адрес редакции:

628412, Тюменская область,  
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, ул. Энергетиков, 22.  
Тел.: + 7 (3462) 76-30-50  
E-mail: anzkasparova@yandex.ru

#### Главный редактор

**Коваленко Л. В.**

д-р мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии и общей патологии (Сургут)

#### Заместитель главного редактора

**Каспарова А. Э.**

д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии и общей патологии (Сургут)

#### Ответственный за выпуск

**Литовченко О. Г.**

д-р биол. наук, проф. каф. морфологии и физиологии (Сургут)

#### Редакционная коллегия

**Арямкина О. Л.**

д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней (Сургут)

**Белоцерковцева Л. Д.**

д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии (Сургут)

**Дарвин В. В.**

д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургических болезней (Сургут)

**Карпин В. А.**

д-р мед. наук, д-р филос. наук, проф. каф. внутренних болезней (Сургут)

**Климова Н. В.**

д-р мед. наук, проф., зав. каф. многопрофильной клинической подготовки (Сургут)

**Мазайшвили К. В.**

д-р мед. наук, проф. каф. хирургических болезней (Сургут)

**Мещеряков В. В.**

д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней (Сургут)

**Наумова Л. А.**

д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии и общей патологии (Сургут)

**Поборский А. Н.**

д-р мед. наук, проф. каф. морфологии и физиологии (Сургут)

**Русак Ю. Э.**

д-р мед. наук, проф. каф. многопрофильной клинической подготовки (Сургут)

#### Редакционный совет

**Батрашов В. А.**

д-р мед. наук, проф. каф. грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва)

**Голева О. П.**

д-р мед. наук, проф. каф. общественного здоровья и здравоохранения, Омский государственный медицинский университет (Омск)

**Гудымович В. Г.**

д-р мед. наук, доц., зав. каф. грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва)

**Дворянский С. А.**

д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии, Кировский государственный медицинский университет Минздрава России (Киров)

**Дергилев А. П.**

д-р мед. наук, проф., зав. каф. лучевой диагностики, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (Новосибирск)

**Долгих В. Т.**

д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотр., Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (Москва)

**Доровских Г. Н.**

д-р мед. наук, доц., заслуженный врач РФ; главный внештатный специалист по лучевой диагностике неотложных состояний Минздрава Омской области; проф. каф. лучевой диагностики ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск); проф. каф. анестезиологии и реаниматологии ДПО, Омский государственный медицинский университет Минздрава России (Омск)

**Досмагамбетова Р. С.**

д-р мед. наук, проф., председатель правления Медицинского университета Караганды (Караганда, Казахстан)

**Земляной В. П.**

д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургических болезней, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург)

С требованиями для авторов  
можно ознакомиться на сайте:  
<https://www.surgumed.ru>

**Выпускающий редактор**  
Хасанова А. Ш.

**Редактор**  
Манаева Л. И.

**Переводчик**  
Петрова А. В.

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

Дата выхода в свет: 28.06.2023.  
Формат 60 × 84/8.  
Усл. печ. л. 10,92. Уч.-изд. л. 10,11.  
Тираж 300 экз. Заказ № 1615.  
Цена свободная.

Подписной индекс Объединенного каталога  
«Пресса России» – 15133.

При перепечатке ссылка  
на «Вестник СурГУ. Медицина» обязательна.  
© «Вестник СурГУ. Медицина»  
© Коллектив авторов

<b>Казачков Е. Л.</b>	д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины, Южно-уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Челябинск)
<b>Карачева Ю. В.</b>	д-р мед. наук, доц., зав. каф. дерматовенерологии им. проф. В. И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)
<b>Ковалева Ю. С.</b>	д-р мед. наук, доц., зав. каф. дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России (Барнаул)
<b>Ковтун О. П.</b>	чл.-кор. Российской академии наук по специальности «Педиатрия», д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, ректор, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Екатеринбург)
<b>Краснов В. В.</b>	д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России (Нижний Новгород)
<b>Линчак Р. М.</b>	д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (Москва)
<b>Лукушкина Е. Ф.</b>	д-р мед. наук, проф. каф. факультетской и поликлинической педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России (Нижний Новгород)
<b>Мизерницкий Ю. Л.</b>	д-р мед. наук, проф., заслуженный работник здравоохранения РФ, зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва)
<b>Надеев А. П.</b>	д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (Новосибирск)
<b>Отарбаев Н. К.</b>	д-р мед. наук, проф., дир. РГП на ПХВ, Республиканский центр санитарной авиации Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (Астана, Казахстан)
<b>Петровский Ф. И.</b>	д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии, клинической иммунологии и аллергологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия (Ханты-Мансийск)
<b>Прошина Л. Г.</b>	д-р мед. наук, проф., зав. каф. морфологии человека, Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого (Великий Новгород)
<b>Сидорчук Л. П.</b>	д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины, Буковинский государственный медицинский университет (Черновцы, Украина)
<b>Стойко Ю. М.</b>	д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. каф. хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей, главный хирург, Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва)
<b>Тараканов И. А.</b>	д-р биол. наук, проф., зав. лабораторией общей патологии кардиореспираторной системы, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии (Москва)
<b>Тулештаев Е. Т.</b>	д-р мед. наук, проф., рук. отдела педиатрии филиала корпоративного фонда «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства (Астана, Казахстан)
<b>Федонюк Л. Я.</b>	д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской биологии, Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины (Тернополь, Украина)
<b>Царькова С. А.</b>	д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (Екатеринбург)

Peer-reviewed journal.



## Vol. 16, No. 2

Published since May, 2008.  
4 issues per year.

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

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

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish main scientific results of Doctor's and Candidate's theses, since February 1, 2022 on the following subject groups:  
3.1.4. Obstetrics and Gynaecology,  
3.1.18. Internal Diseases, 3.1.20. Cardiology,  
3.1.21. Pediatrics, 3.1.23. Dermatovenereology,  
3.1.9. Surgery, 3.3.3. Pathophysiology; since December 7, 2022: 3.1.25. Radiation Therapy.

The journal is registered in the West-Siberian Federal Service for Supervision of Legislation in Mass Communications and Protection of cultural heritage, periodical registration certificate No. FS 17-0690 dated May 16, 2007.

The journal's initial registration with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media was renewed, periodical registration certificate No. FS 77-76747 dated September 6, 2019.

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

The journal is registered in ISSN National Center for the Russian Federation, ISSN 2304-9448.

### 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://www.surgumed.ru>

### Publishing Editor

Khasanova A. Sh.

### Editor

Manaeva L. I.

### Translator

Petrova A. V.

### Chief Editor

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Pathophysiology and General Pathology Department (Surgut)

### Deputy Chief Editor

Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Pathophysiology and General Pathology Department (Surgut)

### Responsible for the Issue

Doctor of Sciences (Biology), Professor of the Morphology and Physiology Department (Surgut)

### Editorial Board

#### Aryamkina O. L.

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Internal Diseases Department (Surgut)

#### Belotserkovtseva L. D.

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department (Surgut)

#### Darvin V. V.

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Surgical Diseases Department (Surgut)

#### Karpin V. A.

Doctor of Sciences (Medicine), Doctor of Sciences (Philosophy), Professor of the Internal Diseases Department (Surgut)

#### Klimova N. V.

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Multidisciplinary Clinical Education Department (Surgut)

#### Mazayshvili K. V.

Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Surgical Diseases Department (Surgut)

#### Meshcheryakov V. V.

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Children's Diseases Department (Surgut)

#### Naumova L. A.

Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Pathophysiology and General Pathology Department (Surgut)

#### Poborsky A. N.

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, of the Morphology and Physiology Department (Surgut)

#### Rusak Yu. E.

Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Multidisciplinary Clinical Education Department (Surgut)

### 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 of the 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 of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia (Kirov)

#### Dergilev A. P.

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the 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 Rehabilitation (Moscow)

#### Dorovskikh G. N.

Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Honored Doctor of the Russian Federation; Chief External Expert for Radiodiagnosis of Exigent Conditions of the Ministry of Health of the Omsk Region; 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)

**Layout:**

LLC "Printing House For You"  
Off. 3, ul. E. Luxemburg 52a,  
Yekaterinburg, 620026.  
Tel.: + 7 (343) 211-03-00  
www.tdvas.ru

**Printed by:**

LLC "Printing House For You"  
Off. 3, ul. E. Luxemburg 52a,  
Yekaterinburg, 620026.  
Tel.: + 7 (343) 211-03-00  
www.tdvas.ru

Release date: 28.06.2023. Format: 60 × 84/8.  
Conventional printer sheets: 10,92.  
Publisher sheets: 10,11.  
Print run: 300 copies, order No. 1615.  
Free of charge.

Joint The Russian Press catalog index: 15133.

For reprints a reference  
to Vestnik SurGU. Meditsina is obligatory.  
© Vestnik SurGU. Meditsina  
© The authors

**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 of the 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 of the Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course and Postgraduate Education named after Prof. V. I. Prokhorenkov, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Krasnoyarsk)*

**Kovaleva Yu. S.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head of the 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 of the 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)*

**Mizernitsky Yu. L.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic Inflammation and Allergic Lung Diseases, Yu. E. Veltishev 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 of the Department of Pathologic Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk)*

**Otarbaev N. K.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director of Republican State Enterprise on the Right of Economic Management, Republic Air Ambulance Center, Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan (Astana, 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 of the Department of Human Morphology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod)*

**Sidorchuk L. P.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the 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 of the 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 of the General Cardio-respiratory System Pathology Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow)*

**Tuleutaev E. V.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Branch of the University Medical Center Corporate Foundation Office, National Research Center for Maternity and Childhood (Astana, Kazakhstan)*

**Fedonyuk L. Ya.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Medical Biology, Ivan Horbachesvsky Ternopil State Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)*

**Tsarkova S. A.**

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the 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

*А. С. Березина, Ю. В. Карачева, Ю. Ю. Винник, С. С. Тактараква*  
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ..... 8

*Н. В. Емельянова, Р. В. Чумаков, М. А. Гладышев*  
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ..... 14

*Е. А. Скробова, О. Л. Арямкина*  
ВОПРОСЫ ВЫБОРА ТЕХНОЛОГИИ ФИЗИОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ..... 19

### Оригинальное исследование

*Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, В. В. Панкратов, С. Е. Иванников, И. И. Мордовина, О. В. Козловская, А. М. Шумков, Д. М. Гаджиева*  
SARS-COV-2 – НОВЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ ..... 26

*И. А. Кудринских, Л. Д. Белоцерковцева, И. И. Мордовина*  
ФАКТОРЫ РИСКА, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК С РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ И ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ..... 34

*А. В. Камаев, Ю. Л. Мизерницкий, О. В. Трусова, Н. Л. Шапорова*  
ФАКТОРЫ РИСКА УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ) ..... 45

*А. А. Курмангулов, М. Ю. Бачурина, Н. А. Гаджиев*  
ДИНАМИКА СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ..... 52

*В. А. Разин, А. А. Царева*  
ЭМПАГЛИФЛОЗИН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА ... 59

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

### Оригинальное исследование

*М. Ю. Донников, А. В. Морозкина, Л. В. Коваленко, Ф. Ф. Иванов, И. М. Филиппов, А. А. Уколов*  
ОСОБЕННОСТИ СОЗДАНИЯ БАЗЫ ДАННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ БИОБАНКА ..... 63

*А. В. Лемешченко, О. И. Гурина, В. В. Деменева, Н. А. Довгая*  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ В ВОЕННО-ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ..... 68

## CONTENTS

EDITORIAL..... 7

## CLINICAL MEDICINE

### Review

*A. S. Berezina, Yu. V. Karacheva, Yu. Yu. Vinnik, S. S. Taktarakova*  
ATOPIC DERMATITIS. FEATURES OF PATHOGENESIS, CLINICAL IMAGE AND DIAGNOSIS ..... 8

*N. V. Emelyanova, R. V. Chumakov, M. A. Gladyshev*  
MODERN RADIODIAGNOSIS METHODS OF INTRA-ARTICULAR FRACTURES..... 14

*E. A. Skrobova, O. L. Aryamkina*  
ISSUES OF SELECTING A PHYSICAL THERAPY TECHNOLOGY IN ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISORDER IN PATIENTS WITH COMORBIDITIES AT THE FIRST REHABILITATION STAGE..... 19

### Original Research

*L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko, V. V. Pankratov, S. E. Ivannikov, I. I. Mordovina, O. V. Kozlovskaya, A. M. Shumkov, D. M. Gadzhieva*  
SARS-COV-2 IS A NEW RISK FACTOR FOR PREECLAMPSIA ..... 26

*I. A. Kudrinskikh, L. D. Belotserkovtseva, I. I. Mordovina*  
RISK FACTORS FOR AND FEATURES OF MULTIPLE AND SINGLETON PREGNANCY COURSE AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH EARLY PREECLAMPSIA ..... 34

*A. V. Kamaev, Yu. L. Mizernitsky, O. V. Trusova, N. L. Shapорова*  
RISK FACTORS OF DRUG LOAD INCREASE FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA (TEN-YEAR PROSPECTIVE MONITORING RESULTS) ..... 45

*A. A. Kurmangulov, M. Yu. Bachurina, N. A. Gadzhiev*  
DYNAMICS OF CEREBROVASCULAR DISEASES STATISTICAL INDICATORS IN ASSOCIATION WITH THE CORONAVIRUS PANDEMIC ..... 52

*V. A. Razin, A. A. Tsareva*  
EMPAGLIFLOZIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE, AND ITS EFFECT ON VENTRICULAR ARRHYTHMIAS..... 59

## LIFE SCIENCES

### Original Research

*M. Yu. Donnikov, A. V. Morozkina, L. V. Kovalenko, F. F. Ivanov, I. M. Filippov, A. A. Ukolov*  
FEATURES OF DEVELOPING A BIOBANK'S DATABASE OF BIOLOGICAL SAMPLES ..... 63

*A. V. Lemeshchenko, O. I. Gurina, V. V. Demeneva, N. A. Dovgaya*  
GENETIC MARKERS OF PSYCHOLOGICAL WELL-BEING OF ARCTIC ZONE MILITARY PERSONNEL ..... 68

## СОДЕРЖАНИЕ

### Экспериментальное исследование

*А. Ю. Дубенский, И. А. Рыжков, К. Н. Лапин,  
З. И. Цоколаева, С. Н. Калабушев, Л. А. Варнакова,  
В. Т. Долгих, А. В. Гречко*  
ВЛИЯНИЕ ВИДА АНЕСТЕЗИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ  
КРОВООБРАЩЕНИЯ У КРЫС .....79

*Е. А. Чабанец, А. Х. Каде, О. В. Цымбалов, А. И. Трофименко,  
Г. Г. Ким*  
ЭФФЕКТЫ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ  
ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ НА СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ  
ПРИ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЕ, ОБОГАЩЕННОЙ  
ФРУКТОЗОЙ И ЖИРОМ .....87

## CONTENTS

### Experimental Research

*A. Yu. Dubensky, I. A. Ryzhkov, K. N. Lapin, Z. I. Tsokolaeva,  
S. N. Kalabushev, L. A. Varnakova, V. T. Dolgikh,  
A. V. Grechko*  
INFLUENCE OF ANESTHESIA TYPE ON THE BLOOD  
CIRCULATION IN RATS .....79

*E. A. Chabanets, A. Kh. Kade, O. V. Tsymbalov, A. I. Trofimenko,  
G. G. Kim*  
EFFECTS OF TRANSCRANIAL ELECTRICAL THERAPY  
ON SYSTEMIC INFLAMMATION IN A HIGH-FAT  
FRUCTOSE DIET .....87

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

В очередной раз приветствую вас и представляю 56-й выпуск нашего журнала. Современная медицина является глубоко междисциплинарной. Ее тенденции и перспективы определяются синергией научных знаний смежных областей и новых технологий, используемых в диагностике, лечении заболеваний, их профилактики.

В разделе «Клиническая медицина» представлены три обзорные статьи. В первой дан подробный анализ особенностей патогенеза, клиники и диагностики генетически детерминированного заболевания – атопического дерматита (Красноярск). Продолжает раздел анализ современных методов лучевой диагностики внутрисуставных переломов и важности их комплексного применения для постановки верного диагноза и оказания адекватной помощи (Тамбов). Следующий обзор содержит сведения о возможностях применения физиотерапевтических технологий медицинской реабилитации больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения в условиях реанимационного отделения, акцентируется внимание на проблеме коморбидности, ее роли в этиопатогенезе, частоте встречаемости сердечно-сосудистых событий в виде острых нарушений мозгового кровообращения (Сургут).

В разделе «Оригинальное исследование» публикуются статьи из разных областей клинической медицины. Две работы авторов из Сургута посвящены проблемам преэклампсии. В одной из них показано, что SARS-CoV-2 во время беременности повышает риск развития преэклампсии, особенно среди женщин с хронической артериальной гипертензией и применявшим вспомогательные репродуктивные технологии. В другой дана оценка факторов риска осложненного течения беременности и ее исходов у пациенток с ранней преэклампсией при многоплодной и одноплодной беременности. Коллегами из Санкт-Петербурга и Москвы установлены и представлены факторы, влияющие на объем лекарственной базисной терапии, у детей с диагнозом бронхиальной астмы. Оценка динамики показателей первичной заболеваемости, смертности и инвалидности взрослого населения от цереброваскулярных заболеваний в Тюменской области и в Российской Федерации дана в статье исследователей из Тюмени. Влияние эмпаглифлозина на желудочковые нарушения ритма и поздние потенциалы желудочков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и с низкой фракцией выброса описано в работе коллег из Ульяновска.

В разделе «Медико-биологические науки» представлены две работы: в одной из них из авторов из Сургута описывают этапы разработки структуры информационно-модульной базы данных биобанка биологических образцов, а в другой статье коллектив



авторов из Санкт-Петербурга, Москвы, Томска и Владивостока дает характеристики эмоционального состояния и оценивает тяжесть симптомов депрессии, тревоги у военнослужащих, проходящих военную службу в экстремальных климатогеографических зонах, и выявляет взаимосвязь их полиморфизмов генов.

Экспериментальные медико-биологические лабораторные исследования посвящены выявлению влияний влияния вида анестезии на показатели кровообращения у крыс (Москва); транскраниальной электростимуляции-терапии на показатели в динамике системного воспаления и процентное содержание висцеральной жировой ткани при высококалорийной диете в эксперименте у крыс (Краснодар, Санкт-Петербург).

Уважаемые коллеги, благодарю авторов статей за предоставленные материалы, интересные исследования, значимые результаты вашей научной деятельности, а также читателей – за внимание к нашему журналу. Обмен опытом на страницах журнала «Вестник СурГУ. Медицина» способствует развитию здравоохранения и медицины, а также сохранению жизни и здоровья человека. Дорогие авторы, ждем ваши новые работы.

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



# АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ

Анна Сергеевна Березина<sup>1</sup>, Юлия Викторовна Карачева<sup>2,3,4</sup>,  
Юрий Юрьевич Винник<sup>3</sup>, Софья Сергеевна Тактараква<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Красноярский государственный медицинский университет

имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

<sup>1</sup>berezina.as@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9918-4898>

<sup>2</sup>julka19@yandex.ru<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7025-6824>

<sup>3</sup>vinnik33@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8135-0445>

<sup>4</sup>taktarakovasofya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4114-6594>

**Аннотация.** Цель – анализ научной литературы в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Wiley по вопросам истории развития, патогенеза, клинической картины и методик диагностики atopического дерматита, о влиянии генетических механизмов развития, микробиологического состава кожи, иммунологических изменений, целостности кожного барьера, нервной системы на тяжесть течения заболевания, а также о тактике ведения больных atopическим дерматитом, которая зависит от характера высыпаний и течения заболевания, в том числе с использованием перспективных высокоточных нейросетевых технологий для его диагностики и прогнозирования.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, способы диагностики, нейросети

**Шифр специальности:** 3.1.23. Дерматовенерология.

**Для цитирования:** Березина А. С., Карачева Ю. В., Винник Ю. Ю., Тактараква С. С. Atopический дерматит. Особенности патогенеза, клиники, диагностики // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 8–13. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-8-13.

## Review article

# ATOPIC DERMATITIS. FEATURES OF PATHOGENESIS, CLINICAL IMAGE AND DIAGNOSIS

Anna S. Berezina<sup>1</sup>, Yuliya V. Karacheva<sup>2,3,4</sup>, Yuri Yu. Vinnik<sup>3</sup>, Sofya S. Tartarakova<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

<sup>1</sup>berezina.as@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9918-4898>

<sup>2</sup>julka19@yandex.ru<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7025-6824>

<sup>3</sup>vinnik33@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8135-0445>

<sup>4</sup>taktarakovasofya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4114-6594>

**Abstract.** The study aims to analyze the scientific literature from eLIBRARY.RU, PubMed, and Wiley on dermatitis progression, pathogenesis, clinical image, and diagnosis techniques. Furthermore, the study focuses on the severity of the disease course affected by genetic processes of progression, skin microbiological content, immunological alterations, skin barrier integrity, and the neurological system. Patient management for those diagnosed with atopical dermatitis is associated with the type of skin lesions and disease progress and performed with advanced high-precision neural network technologies aimed at disease diagnosis and prediction.

**Keywords:** atopical dermatitis, diagnosis methods, neural networks

**Code:** 3.1.23. Dermatovenereology.

**For citation:** Berezina A. S., Karacheva Yu. V., Vinnik Yu. Yu., Tartarakova S. S. Atopic dermatitis. Features of pathogenesis, clinical image and diagnosis. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023;16(2):8–13. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-8-13.

## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хро-

ническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. АтД – одно из распространенных

кожных расстройств в промышленных странах мира с тенденцией к росту, диагностируемых у 20 % детей и 1–3 % взрослых [2]. Высокий уровень заболевания, а также множество провоцирующих факторов, таких как пища, загрязнения, стрессовые ситуации, особенности климата придают эпидемиологии заболевания особую актуальность.

Первичная диагностика АтД не вызывает трудностей, но течение заболевания требует контроля, так как чем раньше начата терапия при обострении, тем быстрее и легче купируется этот процесс. Существует множество методик контроля обострений. Тяжесть течения и динамика заболевания оцениваются по разным шкалам: SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), EASY (Eczema Area and Severity Index), SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score). Помимо данных индексов существуют лабораторные и инструментальные методы контроля.

**Цель** – анализ методик диагностики тяжести течения атопического дерматита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены отечественные и иностранные научные публикации по вопросам истории развития, патогенеза, клинической картины и новых возможностей диагностики атопического дерматита в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Wiley. Проанализированы обзоры рандомизированных контролируемых клинических исследований, а также патентных изобретений. Работа проводится по плану научно-исследовательской работы кафедры кожных и венерических болезней им. проф. В. И. Прохоренкова с курсом косметологии и последипломным образованием Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Исторический очерк

Впервые об этом заболевании в своих работах упоминает римский историк Светоний (69–140 в. н. э.). В своем труде «Жизнь двенадцати цезарей» он описывает проявления болезни у императора Августа, обращая внимание на сухость кожи, интенсивность зуда и сезонность проявлений [3]. Греческий врач Отис Амида в 543 г. н. э. впервые употребил термин экзема [3].

История изучения АтД и выделения его в собственное заболевание сложна, а также имеет давние сроки. Многие дерматологи в прошлом считали отдельными заболеваниями разнообразные проявления у одного и того же больного в разные возрастные периоды [4].

Первооткрывателем атопии считают J. B. Helmont, который впервые описал сочетание астмы и зуда кожи в 1607 г., хотя и не использовал этот термин. Под определением «атопия» (от греч. *атору* – «чужая», «странная», «необычная»), по мнению А. Ф. Соса и R. A. Cooke (1923), подразумевались определенные формы повышенной врожденной чувствительности, встречающиеся и у родственников этого больного. В своей работе авторы выделяли наличие в крови больных определенного вида антител (атопенов), которые могли не образовывать осадок при соединении со специфическими аллергенами [5].

E. Besnier (1892) обосновал самостоятельность этой формы, проследив указанные особенности в ряде семей. Представив демонстрации под назва-

нием «дерматит полиморфный, пруригинозный, хронический, обостряющийся, с зимними пароксизмами, в преимущественно экзематозно-лихеноидной форме», он подчеркнул, что это заболевание, начавшись в детском возрасте, далее протекает волнообразно с периодами ремиссии и обострениями, которое приобретает во взрослом возрасте лихеноидные формы. Позже это заболевание назовут «пруриго Бенье» [4].

Начиная с 40–50-х гг. прошлого века идет рост заболеваемости АтД и активное исследование заболевания. Т. А. Гарина (1979) выявила активный АтД в большинстве у детей, родители которых, по данным анамнеза, также страдали этим заболеванием в той или иной мере. В 1992–1993 гг. независимо друг от друга F. S. Larsen, R. P. Young и другие ученые установили гены, кодирующие аномальную гиперпродукцию IgE и высокоафинные рецепторы к нему [4].

В работах Ф. А. Зверьковой (1974), В. Л. Зеленцовой (1982), Н. П. Тороповой (1997) и других авторов отражена взаимосвязь развития АтД с экзогенными факторами, участвующими в реализации генетической информации, таких как питание в младенческом возрасте, незрелость ферментных систем, дисбактериоз, стафилококковая инфекция кишечника, заболевания печени [4].

Во время изучения рецепторных механизмов клеточной мембраны обнаружили, что у больных АтД неполноценны клеточные реакции на стимуляцию гистаминовых рецепторов H<sub>2</sub> и рецепторов простагландинов E<sub>1</sub>, осуществляющих свои функции через систему аденилатциклазы и цАМФ. Таким образом, возникло представление о более общем дефекте мембранной рецепции с супрессией и не только β-адренорецепторов, но и других рецепторов, активация которых стабилизирует клетку [4]. У многих больных АтД выявили ряд нарушений клеточного и гуморального иммунитета.

Специализированными высокопотентными антигенпредставляющими клетками являются дендритные клетки костномозгового происхождения. В эпидермисе субпопуляция дендритных клеток представляют белые отростчатые эпидермоциты, или клетки Лангерганса. В неповрежденном эпидермисе только на этих клетках появляются антигены гистосовместимости II класса, ассоциированные с иммунным ответом (Ia-антигены, HLA-DR). При воспалительных повреждениях кожи кератиноциты способны экспрессировать HLA-DR и продуцировать воспалительные цитокины. Н. А. Гасич изучала экспрессию поверхностных молекул гистосовместимости II класса на лимфоцитах и моноцитах крови больных АтД. Среди макрофагов периферической крови (моноцитов) выявлено значительное увеличение числа клеток, имеющих на своих мембранах молекулы HLA-DR [6].

В ряде исследований показано, что при АтД антигенные воздействия и повреждения могут выявлять нарушенный профиль цитокиновой продукции [4].

### Патогенез

Эпидермис играет важную роль физического и функционального барьера, а дефекты в кожном барьере имеют более значимые патологические моменты в развитии АтД [7]. Дисфункция кожного барьера рассматривается как первый шаг в развитии атопического марша [8].

Генетический механизм развития АтД заключается в повреждении гена филагрина (FLG), локализо-

ванного в хромосоме 1q2, который кодирует протеин филагрина – главный структурный протеин в роговом слое [9]. Полимер профилагрина расщепляется и дефосфорилируется до мономера FLG, который связан с агрегацией филаментов кератина и формированием рогового слоя [10]. Продукты распада FLG, урокаиновая кислота и пирролидин карбоновая кислота увлажняют роговой слой и формируют кислую pH кожи [11].

Первичные исследования показывают, что цитокины 2 типа, IL-4 и IL-13 типов играют важную роль в хемокиновой продукции, дисфункции кожного барьера, подавлении антимикробных белков и аллергического воспаления [12]. Интересно, что IL-31 усиливает продукцию натрийуретического пептида головного мозга и освобождает хемокины и цитокины воспалительные из клеток кожи, индуцируя этим зуд у пациентов с АТД [13]. IL-17 способствует снижению экспрессии филагрина и инволюкрина [14]. В дополнение к этому АТД делится на внешний и внутренний типы, продукция IL-17 цитокинов выше во внутреннем типе АТД с нормальным уровнем IgE, чем во внешнем типе [15]. Представляет собой интерес ФНО-α в комбинации с цитокинами Th2, которые изменяют экспрессию ранних продуктов терминальной дифференцировки и уменьшают уровень длинноцепочечных жирных кислот и сложных эфиров ω-гидрокси церамидов [16].

Множество сенсорных нейронов экспрессируют гистамин к гистаминовым рецепторам H<sub>1</sub> и гистаминовым рецепторам H<sub>4</sub>, которые являются причиной зуда, а также аллергического воспаления [17]. В последнее время большой интерес вызывает роль пути гистамин-независимой передачи сигналов зуда, в которых тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) и цитокины 2 типа, такие как IL-4, IL-13 и IL-31 стимулируют нейроны, экспрессирующие переходный рецепторный потенциал катионного канала подсемейства A1 и рецепцию афферентных нейронов и янус-киназ (JAK) [18]. IL-31 индуцирует удлинение и разветвление чувствительных нервов, что подтверждает его роль в чувствительности к минимальным раздражителям и устойчивым зуде у пациентов с АТД [19]. При хроническом зуде за счет образования липокаина-2 бывает вовлечена активация STAT3 в астроцитах дорсальных рогов спинного мозга [20].

Липиды, такие как церамиды, длинноцепочечные жирные кислоты, холестерол составляют липидный матрикс и организованы в пластинчатые тела, расположенные между корнеоцитами [21]. Во время эпидермальной дифференцировки липиды-предшественники хранятся в пластинчатых телах верхних слоев эпидермальных клеток и выделяются во внеклеточное пространство [22]. Последующая ферментная обработка дает основные классы липидов, которые необходимы для поддержания целостности кожи. Измененный липидный состав наблюдается в поврежденной и неповрежденной atopическим дерматитом коже [16]. Длинноцепочечные жирные кислоты и церамиды являются незаменимыми, поскольку они ковалентно связаны с ороговевающими белками оболочки и покрывают каждый корнеоцит [22]. Цитокины Th2 снижают уровень длинноцепочечных жирных кислот и церамидов STAT6-зависимым способом [16]. Уровни длинноцепочечных церамидов снижены у больных АТД колонизацией *S. aureus* по сравнению с теми, у кого их нет [23].

Кожа больного АТД характеризуется снижением бактериального разнообразия, ассоциированного увеличением *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, а также снижением *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* во время обострения [24]. Исследования показали, что более тяжелые формы АТД с высоким преобладанием колонизацией *S. aureus*, и обилие *S. Epidermidis* – у лиц с менее тяжелым течением заболевания [25]. *S. aureus* может активировать провоспалительные цитокины, такие как TSLP, IL-4, IL-12 и IL-22, стимулируют дегрануляцию тучных клеток, что приводит к изменению количества Th2 и воспалению кожи [26].

### Клиника

Чаще всего АТД развивается в раннем детском возрасте, как только начинают вводить прикормы, или если ребенок находится на искусственном вскармливании. Клиника проявлений зависит от возраста пациента, чаще всего имеет волнообразное течение с периодами обострения и ремиссии. Такое течение заболевания может длиться в течение нескольких лет. У пациента помимо кожных проявлений могут развиваться и другие аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма) – так называемый «атопический марш». Прослеживается наследственная линия у этого заболевания. В связи с нарушением эпидермального барьера ухудшение состояния характерно при сухом воздухе окружающей среды, отсюда отмечается сезонность заболевания и реакция кожи и усиление зуда при повышенном потоотделении. Обострение заболевания возможны и при воздействии ряда провоцирующих факторов (аллергены, раздражающие вещества, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.) [1].

Нарушение кожного барьера, как патогенетическая составляющая АТД, ведет к проникновению чужеродных белков и развитию чувствительности к ним. Помимо белков часто могут присоединяться и патогенные микроорганизмы. Не существует единого диагностического лабораторного теста, поэтому диагноз основывается на сочетании клинических проявлений, описанных J. M. Hanifin и соавт. [27]. Главные признаки: зуд, высыпания на лице и/или разгибательных поверхностях у детей грудного и раннего детского возраста, лихенификация сгибательных поверхностей – у детей старшего возраста, тенденция к хроническому или рецидивирующему дерматиту, atopическое заболевание в личном или семейном анамнезе: астма, аллергический ринит, АТД [28].

Мокнутие, экссудация, покраснение и частое присоединение вторичной инфекции – наиболее характерные проявления в младенческом периоде. Высыпания располагаются чаще всего на лице, а также на разгибательных и сгибательных поверхностях конечностей. Течение заболевания в значительной степени связано с алиментарными факторами. Младенческий период АТД обычно заканчивается ко второму году жизни ребенка выздоровлением (у 50 % больных) или переходит в следующий период (детский).

В возрасте примерно от 5 до 10 лет экссудация менее выражена, зуд становится более интенсивным. С каждым годом кожный процесс менее подвержен пищевым факторам, но могут формироваться сенсibilизация к аэроаллергенам и сезонность процесса. Также в возрасте от 7 лет может начаться развитие бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний (атопический марш). Локализация высыпаний

и морфологические элементы приобретают классическое клиническое течение.

Начиная с 14 лет, заболевание постепенно приобретает ограниченное течение. Сохраняется сезонность, сухость кожи, а также повышенная чувствительность к определенным раздражителям [1, 28, 29].

В АД также выделяют 3 степени: легкое, среднетяжелое и тяжелое. Указание и определение тяжести – очень важный момент в формировании диагноза АД, так как от этого напрямую будет зависеть дальнейшая тактика терапии. Определение уровня тяжести течения проводят по нескольким шкалам и индексам: SCORAD, EASY, SASSAD.

SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) – балльная оценка тяжести течения по объективным (эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутые, эксфолиация, лихенификация/шелушение, сухость кожи) и субъективным (зуд, нарушение сна) симптомам и оценка площади поражения. Используется правило «девятки». Индекс SCORAD рассчитывают по формуле и оценивают уровень в пределах от 0 до 103 [1].

EASY (Eczema Area and Severity Index) – индекс, позволяющий оценить распространенность и тяжесть сыпи при экземе [30].

SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score) – шкала тяжести, простая и эффективная система для записи и мониторингирования течения АД с оценкой шести признаков (эритема, экссудация, эксфолиация, сухость, расчесы и лихенификация) по шкале от 0 (нет проявлений), 1 (легкие проявления), 2 (умеренные), 3 (тяжелые) в каждой из шести локализаций: руки, кисти, голова, ноги, стопы, шея, туловище. Максимальный балл – 108 [30].

Среди дерматологов нашей страны для отслеживания динамики течения заболевания и эффективности лечения чаще всего используется индекс SCORAD.

#### Диагностика

Параллельно с использованием индексов разрабатываются различные диагностические тесты для определения тяжести и характера течения заболевания. Известен способ оценки степени тяжести АД у детей забором пробы с пораженного участка кожи путем смыва с кожи поверхностной липидной пленки (ПЛП), выделением нейтральных липидов экстрагированием хлороформ-метанольной смеси по Фолчу [31].

Сущность способ оценки степени тяжести АД, применимого для больных всех возрастов, заключается в определении состава липидов (ФЛ, ХС, ЖК, ТАГ, ЭХС) поверхностной липидной пленки кожи и в плазме крови, оценке полученных показателей липидов в коже и плазме крови в баллах и их суммировании: при сумме баллов от 10 до 14 диагностируют легкую, а при сумме баллов от 15 до 20 – тяжелую степень АД [32].

Способ прогноза течения и оценки эффективности лечения АД заключается в проведении клинического

и лабораторного обследования пациентов с верифицированным АД и определением содержания в сыворотке крови белка – лактоферрина (ЛФ) в мкг/мл, альфа-1-антитрипсина (α1-АТ) в г/л, альфа-2-макроглобулина (α2-МГ) в г/л, вычисления коэффициента  $K$  по определенной формуле, при значении которого от 6 до 15 прогнозируют легкую степень, а при 15 и более – среднюю и тяжелую степень тяжести заболевания. Через месяц после лечения проводят повторное обследование с вычислением коэффициента  $K$ , и при его снижении на 30% и более от исходного значения лечение считают эффективным и прогнозируют длительную ремиссию, а при снижении коэффициента менее 30% от исходного значения лечение считают малоэффективным, прогнозируют короткий период ремиссии и высокий риск рецидива [33].

Существует способ исследования патоморфологической картины кожи неинвазивными методами, в частности методом оптической когерентной томографии (ОКТ), который позволяет отображать структуру биологических тканей организма в поперечном срезе с высоким уровнем разрешения, обеспечивая получение прижизненной морфологической информации на микроскопическом уровне [34].

Также разработан способ лабораторной диагностики активности АД – определение уровня хемокинов, фракталина и неоптерина в крови. Для определения фракталина в сыворотке иммуноферментным методом используют тест-систему «RayBio® Human Fractalkine» (США). Неоптерин в сыворотке крови определяют методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа с использованием тест-наборов «NeopterinELISA» (Германия) [35].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, все вышеперечисленные методы диагностики АД требуют непосредственного участия врача, в отсутствие которого пациенты вынуждены справляться с обострением заболевания самостоятельно, при этом самолечение часто приводит к различным осложнениям и еще более частым рецидивам.

В последние годы широкое применение в диагностике различных заболеваний находят нейросетевые технологии. Они уже используются в области кардиологии, онкологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, неврологии и др. [36] Высокая точность функционирования нейросетей свидетельствует о перспективности применения искусственных нейронных сетей для диагностики и прогнозирования заболеваний, в том числе атопического дерматита.

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

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

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Атопический дерматит : клинич. рекомендации. 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2) (дата обращения: 10.02.2023).
2. Mayba J., Gooderham M.J. Review of atopic dermatitis and topical therapies. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(3):227–236.

#### REFERENCES

1. Atopicheskii dermatit. Clinical guidelines. 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2) (accessed: 10.02.2023). (In Russian).
2. Mayba J., Gooderham M.J. Review of atopic dermatitis and topical therapies. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(3):227–236.

3. Kramer O.N., Strom M.A., Ladizinski B. et al. The history of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2017;35(4):344–348.
4. Скрипкин Ю. К., Мордовцева В. Н. Кожные и венерические болезни : рук. для врачей. Т. 2. М., 1999. С. 24–35.
5. Мирзоян В. Л., Разнатовский К. И., Монахов К. Н. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения. СПб. : СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2018. 64 с.
6. Гасич Н. А. Изменение иммунного статуса и оптимизация терапии больных атопическим дерматитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 16 с.
7. Kim J., Kim B. E., Leung D. Y. M. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(2):84–92.
8. Lowe A. J., Leung D. Y. M., Tang M. L. K. et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):145–151.
9. Kaufman B. P., Guttman-Yassky E., Alexis A. F. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups – Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol.* 2018;27(4):340–357.
10. Thyssen J. P., Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):792–799.
11. Egawa G., Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018;67(1):3–11.
12. Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: moving beyond the practice parameter and guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1477–1487.
13. Meng J., Moriyama M., Feld M. et al. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1677–1689.e8.
14. Tan Q., Yang H., Liu E. et al. P38/ERK MAPK signaling pathways are involved in the regulation of filaggrin and involucrin by IL-17. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8863–8867.
15. Suárez-Fariñas M., Dhingra N., Gittler J. et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):361–370.
16. Berdyshev E., Goleva E., Bronova I. et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight.* 2018;3(4):e98006.
17. Rerkmitt P., Otsuka A., Nakashima C. et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: Barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017;37:14.
18. Weidinger S., Beck L. A., Bieber T. et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1.
19. Feld M., Garcia R., Buddenkotte J. et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):500–508.e24.
20. Shiratori-Hayashi M., Koga K., Tozaki-Saitoh H. et al. STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. *Nat Med.* 2015;21(8):927–931.
21. Elias P. M. Structure and function of the stratum corneum extracellular matrix. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2131–2133.
22. Holleran W. M., Takagi Y., Uchida Y. Epidermal sphingolipids: Metabolism, function, and roles in skin disorders. *FEBS Lett.* 2006;580(23):5456–5466.
23. Li S., Villarreal M., Stewart S. et al. Altered composition of epidermal lipids correlates with Staphylococcus aureus colonization status in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):e125–e127.
24. Bjerre R. D., Bandier J., Skov L. et al. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1272–1278.
25. Byrd A. L., Deming C., Cassidy S. K. B. et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(397):eaal4651.
26. Nakatsuji T., Chen T. H., Two A. M. et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2192–2200.
27. Hanifin J. M., Thurston M., Omoto M. et al. The eczema area and severity index (EASI): Assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol.* 2001;10(1):11–18.
28. Голдсмит Л. А., Кац С. И., Джилкредст Б. А. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. М. : Изд-во Панфилова, 2015. 1168 с.
3. Kramer O.N., Strom M.A., Ladizinski B. et al. The history of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2017;35(4):344–348.
4. Skripkin Yu. K., Mordovtseva V. N. Kozhnye i venericheskie bolezni. Guidelines for medical officers. Vol. 2. Moscow; 1999. p. 24–35. (In Russian).
5. Mirzoyan V. L., Raznatovsky K. I., Monakhov K. N. Atopicheskii dermatit. Algoritmy diagnostiki i lecheniia. St. Petersburg: North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; 2018. 64 p. (In Russian).
6. Gasich N. A. Izmenenie immunnogo statusa i optimizatsiia terapii bolnykh atopicheskim dermatitom. Extended abstract of Cand. Sci. (Medicine) Thesis. Moscow; 1996. 16 p. (In Russian).
7. Kim J., Kim B. E., Leung D. Y. M. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(2):84–92.
8. Lowe A. J., Leung D. Y. M., Tang M. L. K. et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):145–151.
9. Kaufman B. P., Guttman-Yassky E., Alexis A. F. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups – Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol.* 2018;27(4):340–357.
10. Thyssen J. P., Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):792–799.
11. Egawa G., Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018;67(1):3–11.
12. Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: moving beyond the practice parameter and guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1477–1487.
13. Meng J., Moriyama M., Feld M. et al. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1677–1689.e8.
14. Tan Q., Yang H., Liu E. et al. P38/ERK MAPK signaling pathways are involved in the regulation of filaggrin and involucrin by IL-17. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8863–8867.
15. Suárez-Fariñas M., Dhingra N., Gittler J. et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):361–370.
16. Berdyshev E., Goleva E., Bronova I. et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight.* 2018;3(4):e98006.
17. Rerkmitt P., Otsuka A., Nakashima C. et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: Barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017;37:14.
18. Weidinger S., Beck L. A., Bieber T. et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1.
19. Feld M., Garcia R., Buddenkotte J. et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):500–508.e24.
20. Shiratori-Hayashi M., Koga K., Tozaki-Saitoh H. et al. STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. *Nat Med.* 2015;21(8):927–931.
21. Elias P. M. Structure and function of the stratum corneum extracellular matrix. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2131–2133.
22. Holleran W. M., Takagi Y., Uchida Y. Epidermal sphingolipids: Metabolism, function, and roles in skin disorders. *FEBS Lett.* 2006;580(23):5456–5466.
23. Li S., Villarreal M., Stewart S. et al. Altered composition of epidermal lipids correlates with Staphylococcus aureus colonization status in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):e125–e127.
24. Bjerre R. D., Bandier J., Skov L. et al. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1272–1278.
25. Byrd A. L., Deming C., Cassidy S. K. B. et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(397):eaal4651.
26. Nakatsuji T., Chen T. H., Two A. M. et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2192–2200.
27. Hanifin J. M., Thurston M., Omoto M. et al. The eczema area and severity index (EASI): Assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol.* 2001;10(1):11–18.
28. Goldsmith L. A., Katz S. I., Gilchrist B. A. Fitzpatrick's dermatology general medicine. Moscow: Publishing House of Panfilov; 2015. 1168 p. (In Russian).

29. Смирнова Г.И. Актуальный atopический дерматит: проблемы и перспективы // Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 17, № 4–5. С. 30–39.
30. Berth-Jones J. Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: A simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1996;135 Suppl 48:25–30.
31. Огородова Л.М., Ходкевич Л.В., Нагаева Т.А. и др. Способ оценки степени тяжести atopического дерматита : патент 2239837C2 Рос. Федерация № 2002122176/15 ; заявл. 15.08.2002 ; опубли. 10.11.2004. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2239837C2> (дата обращения: 10.02.2023).
32. Терещенко В.П., Терещенко С.Ю., Манчук В.Т. и др. Способ оценки степени тяжести atopического дерматита : патент 2310866C2 Рос. Федерация № 2005134502/15 ; заявл. 07.11.2005 ; опубли. 20.11.2007, Бюл. № 32. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2310866C2.pdf> (дата обращения: 10.02.2023).
33. Зорина В.Н., Бурдина А.В., Зорин Н.А. Способ прогноза течения и оценки эффективности лечения atopического дерматита : патент 2603463C1 Рос. Федерация № 2015150693/15 ; заявл. 25.11.2015 ; опубли. 27.11.2016. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2603463C1> (дата обращения: 10.02.2023).
34. Зайнуллина О.Н., Хисматуллина З.Р., Печкуров Д.В. Способ оценки степени тяжести atopического дерматита у детей методом оптической когерентной томографии : патент 2692955C1 Рос. Федерация № 2018123121 ; заявл. 25.06.2018 ; опубли. 28.06.2019. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2692955C1> (дата обращения: 10.02.2023).
35. Бен М.М., Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А. и др. Хемокины в оценке эффективности терапии atopического дерматита у детей // World Science: Problems and Innovations : сб. ст. XIX Междунар. науч.-практич. конф., 30 марта 2018 г., г. Пенза. В 3 ч. Пенза : Наука и просвещение, 2018. С. 304–306.
36. Выучейская М.В., Крайнова И.Н., Грибанов А.В. Нейросетевые технологии в диагностике заболеваний: обзор // Журнал медико-биологических исследований. 2018. Т. 6, № 3. С. 284–294. DOI 10.17238/issn25421298.2018.6.3.284.
29. Smirnova G.I. Current concepts of atopic dermatitis in children: Problems and prospects. *Russian Journal of Allergy*. 2017;17(4):30–39. (In Russian).
30. Berth-Jones J. Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: A simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1996;135 Suppl 48:25–30.
31. Ogorodova L.M., Khodkevich L.V., Nagaeva T.A. et al. Method for diagnosing atopic dermatitis severity degree in children. RU Patent 2239837C2 No.2002122176/15, filed August 15, 2002, issued November 10, 2004. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2239837C2> (accessed: 10.02.2023). (In Russian).
32. Tereshchenko V.P., Tereshchenko S.Yu., Manchuk V.T. et al. Method for evaluating atopic dermatitis severity degree. RU Patent 2310866C2 No.2005134502/15, filed November 7, 2005, issued November 20, 2007, Certificate No.32. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2310866C2.pdf> (accessed: 10.02.2023). (In Russian).
33. Zorina V.N., Burdina A.V., Zorin N.A. Method for prediction of clinical course and evaluation of clinical effectiveness of atopic dermatitis treatment. RU Patent 2603463C1 No.2015150693/15, filed November 25, 2015, issued November 27, 2016. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2603463C1> (accessed: 10.02.2023). (In Russian).
34. Zaynullina O.N., Khismatullina Z.R., Pechkurov D.V. Method for assessing the severity of atopic dermatitis in children by optical coherence tomography. RU Patent 2692955C1 No.2018123121, filed June 15, 2018, issued June 28, 2019. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2692955C1> (accessed: 10.02.2023). (In Russian).
35. Ben M.M., Yanchevskaya E.Yu., Mesnyankina O.A. et al. Chemokines in assessing the effectiveness of treatment of atopic dermatitis in children. In: *Proceedings of the XIX International Research-to-Practice Conference "World Science: Problems and Innovations"*, March 20, 2018, Penza. In 3 parts. Penza: Nauka i prosveshchenie; 2018. p. 304–306. (In Russian).
36. Vyucheykaya M.V., Krainova I.N., Gribanov A.V. Neural network technologies in medical diagnosis (review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2018;6(3):284–294. DOI 10.17238/issn25421298.2018.6.3.284. (In Russian).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****А. С. Березина** – ассистент.**Ю. В. Карачева** – доктор медицинских наук, профессор.**Ю. Ю. Винник** – доктор медицинских наук, профессор.**С. С. Тактараква** – аспирант.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****A. S. Berezina** – Assistant Professor.**Yu. V. Karacheva** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.**Yu. Yu. Vinnik** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.**S. S. Taktarakova** – Postgraduate.

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ

Наталия Владимировна Емельянова<sup>1,2,3</sup>, Роман Вячеславович Чумаков<sup>2</sup>,  
Михаил Александрович Гладышев<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Тамбовский государственный университет имени Г. Р. Державина, Тамбов, Россия

<sup>1</sup> Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, Тамбов, Россия

<sup>1</sup> natalipismo@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3844-2165>

<sup>2</sup> roman68881@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4501-4022>

<sup>3</sup> skat\_283@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7384-3071>

**Аннотация.** Цель – обзор и анализ современных методов диагностики внутрисуставных переломов в научных публикациях из электронных баз данных PubMed и eLIBRARY.RU. Последствия внутрисуставного перелома могут приводить к повышенному риску инвалидизации и значительному ухудшению качества жизни, поэтому наряду с традиционными методами исследования в современной медицине для точной оценки смещения отломков широко применяются стандартные рентгенологические методы, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография.

**Ключевые слова:** внутрисуставные переломы, диагностика, рентгенография, осложнения переломов

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

**Для цитирования:** Емельянова Н. В., Чумаков Р. В., Гладышев М. А. Современные методы лучевой диагностики внутрисуставных переломов // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 14–18. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-14-18.

Review article

## MODERN RADIODIAGNOSIS METHODS OF INTRA-ARTICULAR FRACTURES

Nataliya V. Emelyanova<sup>1,2,3</sup>, Roman V. Chumakov<sup>2</sup>, Mikhail A. Gladyshev<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia

<sup>1</sup> Tambov Regional Clinical Oncology Hospital, Tambov, Russia

<sup>1</sup> natalipismo@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3844-2165>

<sup>2</sup> roman68881@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4501-4022>

<sup>3</sup> skat\_283@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7384-3071>

**Abstract.** The study aims to review and analyze modern methods for diagnosing intra-articular fractures described in scientific literature from PubMed and eLIBRARY.RU. Intra-articular fractures can lead to a higher risk of disability and severe life quality damage. Therefore, in addition to traditional methods of diagnosis, standard X-ray methods, ultrasound diagnosis, magnetic resonance imaging, and computer tomography are commonly used in modern medicine for detailed assessment of fracture dislocation.

**Keywords:** intra-articular fractures, diagnosis, radiography, fracture complications

**Code:** 3.1.25. Radiation Therapy.

**For citation:** Emelyanova N. V., Chumakov R. V., Gladyshev M. A. Modern radiodiagnosis methods of intra-articular fractures. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):14–18. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-14-18.

### ВВЕДЕНИЕ

Внутрисуставной перелом является одним из видов, при котором линия перелома сообщается с полостью сустава. Зачастую он становится предметом диагностической ошибки и долгое время может оставаться незамеченным. Причиной этому служат особенности симптоматики внутрисуставных травм,

которые могут быть не так очевидны, как при всех остальных видах переломов [1]. Однако малейшее нарушение конфигурации сустава, оставленное без внимания, ведет к возможности его деформации в дальнейшем [2]. При внутрисуставных переломах различных локализаций предпосылки для консоли-

дации различны, например, при переломах головки бедра шансы на сращение минимальны [3]. Риск инвалидизации присутствует даже после сращения обломков кости. Среди осложнений внутрисуставных переломов выделяют местные (гемартроз, травма сосудов или нервов, футлярный синдром) и общие (жировая и тромботическая эмболии, а также травматический шок). При несвоевременной диагностике и лечении в отдаленном периоде могут формироваться контрактуры и анкилозы, требующие в том числе оперативного лечения [4]. В целях дальнейшего прогноза различного рода нарушений у пациентов после полученной травмы стоит выделить стабильные и нестабильные переломы, а также переломы со смещением отломков. Оскольчатые внутрисуставные переломы наиболее часто являются нестабильными. Стабильные переломы с неудовлетворительным положением отломков служат поводом для оперативного лечения. Способ интраоперационной репозиции отломков обычно выбирают в зависимости от планируемого метода фиксации [5]. Нестабильные переломы характеризуются склонностью к повторному смещению отломков костей после окончания воздействия репонирующей силы. Как правило, этим характеризуются фрагменты, которые имеют на себе места прикрепления каких-либо мышечных групп или собственно мышц.

Трудность диагностики внутрисуставных переломов заключаются в анатомо-физиологических отличительных признаках сустава и процессов восстановления целостности его структурных единиц. Кроме того, особенности диагностики определяются трудностью функционально-анатомических связей, в соответствии с которыми происходит возобновление деятельности травмированного сустава.

**Цель** – обзор и анализ современных методов диагностики внутрисуставных переломов как важной и актуальной проблемы в медицине.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных исследованиям методов диагностики внутрисуставных переломов, в электронных базах данных PubMed и eLIBRARY.RU.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современные методы диагностики внутрисуставных переломов довольно обширны и в своем большинстве характеризуются совокупностью применяемых методик. Они предоставляют возможность визуализировать не только костные повреждения, но и нарушение структуры и целостности элементов сустава, в частности менисков и связочного аппарата [6]. В разрешении главной диагностической цели, а именно определения наличия либо отсутствия внутрисуставного перелома в современной медицине специалистам помогает ряд методов – рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ).

К основному и первичному способу диагностики относится рентгенографический метод. На сегодняшний день при всей многочисленности и полноте методов клинического обследования суставов, он играет одну из главных ролей в раннем выявлении внутрисуставных переломов. Этот метод принято считать

одним из наиболее часто используемых объективных способов исследования, который обширно применяется в целях проверки результата лечения и проведения диагностики. Однако он способен предоставить рентгенографическое изображение только структуры костей, но анализ повреждений мягких тканей суставов не удовлетворяет условиям данного метода и возможен только при заполнении полости сустава контрастными веществами. Во врачебной практике в некоторых случаях назначение рентгенографии может происходить шаблонно и необоснованно, что обусловлено дешевизной, относительной доступностью и технологической распространенностью его методики. Специфика определенных суставов с самого начала обусловлена большей вероятностью травмирования периапартулярных тканей – повреждений капсульно-связочного аппарата, разрывов менисков, травм суставного хряща [7]. Согласно публикации J.I. Emparanza, J.R. Aginaga и ряда других авторов «Оттавские правила колена» (Ottawa Knee Rules) появляется возможность наиболее достоверно установить наличие перелома костей или его отсутствие. В связи с этим открывается возможность для снижения на треть количества проведенных нецелесообразных посттравматических рентгенографий [8–11]. Необходимость проведения рентгенографического исследования после травмы обуславливается присутствием хотя бы одного из признаков: возраст старше пятидесяти пяти лет, локальная болезненность в области надколенника, болезненность в области головки малоберцовой кости, невозможность согнуть колено под углом девяносто градусов, неспособность самостоятельно сделать четыре шага [7]. Важно отметить, что рентгенографический метод актуален для своевременного и адекватного исследования внутрисуставных переломов крупных суставов. В суставах, которые образуют суставные поверхности минимальным количеством костей, проведение посттравматической рентгенографии также является необходимым клиническим критерием. Однако для проведения исследования более мелких суставов возможностей классической рентгенографии вероятнее всего будет недостаточно.

Следующим этапом в диагностике патологий внутрисуставных переломов является УЗИ [12]. Несмотря на клиническую важность данного метода, большинство авторов ссылаются на относительно высокий процент диагностических ошибок (около 30 %) при прямом сравнении с результатами артроскопии и нестабильность точности показателей, которые, по сведениям литературы, колеблются от 16 до 91 % [13–18]. Причинами ошибок при выполнении УЗИ служат факторы, определенные особенностью метода диагностики (объективные) и действиями специалистов (субъективные). К объективным факторам следует отнести эффект анизотропии, ограниченную проникающую способность ультразвукового луча, использование низкочастотных датчиков с оптимальными характеристиками, правильных режимов сканирования. УЗИ с высокой точностью дает возможность установить характер и форму изменений при травмах мягкотканых участков периапартулярного типа, менисков и связок. Кроме того, уменьшается количество времени нахождения пациента в фазе диагностики и, что предельно существенно и немаловажно, течение обследования имеет более



низкую стоимость [7]. Ряд характеристик выгодно выделяет ультразвуковую методику на фоне других методов диагностики. Такие факторы, как дешевизна и легкость процедуры, возможность поддержки прямого контакта с пациентом, обзор и описание конкретно необходимой области, являются одним из главных достоинств УЗИ. Также к ним можно отнести высокое пространственное разрешение для поверхностно расположенных структур, динамичность изображения, возможность в процессе исследования провести чрескожную интервенцию [7, 19, 20]. При наличии противопоказаний МРТ, присутствии у пациента избыточной массы тела или клаустрофобии УЗИ также будет верным выбором способа диагностики. Следует отметить, что информативность УЗИ аналогична с количеством информации, полученной при МРТ для проведения диагностики подколенных кист Бейкера, травм менисков и внутрисуставного выпота [15, 18, 21, 22].

В свою очередь, МРТ неоспоримо является современной и перспективной визуализационной методикой [23]. При помощи этого метода можно предельно точно дать оценку объему суставного хряща, его толщины, а также увидеть визуальные изменения в субхондральной кости, синовиальной оболочке, связках, мышцах. Конечный итог лечения всецело зависит от полноты и точности воссоздания анатомических взаимоотношений, их дефектов и степени повреждения кости, прилежащей к линии перелома. Отсюда следует, что данные, полученные при помощи МРТ, крайне важны для диагностики внутрисуставных переломов. Стоит отметить, что изменения на границе перелома, выявленные с помощью этого метода, в большинстве случаев более «катастрофичны», нежели полученные при рентгенографии. Результаты, полученные в различных режимах, дают возможность получить и оценить наиболее точную клиническую картину в зонах переломов, также более выгодно и точно оценивается трабекулярный отек, величина диастаза и состояние суставного хряща. МРТ позволяет изучить не только характер повреждений элементов коленного сустава, но и определить степень тяжести повреждения костных структур, хряща, изучить состояние костного мозга, что является важным для определения тактики ведения пациента [6, 22]. При помощи данного метода можно определить наличие и количество свободной жидкости, состояние и характеристику тела Гоффа, описать формирующие сустав крупные связки, контуры и структуры костей, а также определить состояние менисков и гиалинового хряща. В российских источниках описаны примеры применения МРТ в травматологии и ортопедии как метод выбора при необходимости детализированного выявления структур и функций коленного сустава и окружающих его мягких тканей [24–26].

Крайне важна для грамотной оценки и прогнозируемого лечения внутрисуставных переломов КТ,

которую рекомендуется выполнять для проведения предоперационного планирования, важно отметить, что сканирование необходимо проводить с толщиной среза не более 1 миллиметра. КТ дает представление об отдельных линиях перелома и импрессии суставной поверхности. Использование 3D-реконструкции обеспечивают хирургу возможность манипуляции с помощью изображения в режиме реального времени и делать специфические срезы в предпочтительных плоскостях. Полученные при помощи этой методики данные позволяют оценить степень повреждения кости на уровне метафиза, визуализировать вовлечение суставной поверхности в трехмерном изображении, определить количество фрагментов и характер их смещения [27]. Согласно опубликованным данным [28], выполнение КТ голеностопного сустава дало возможность уточнить диагноз, сформировать и предоставить в необходимом объеме лечение примерно в 75 % случаев. Компьютерная томография обеспечивает возможность предельно точно установить конкретные структурные нарушения костей и суставов: смещение отломков, вовлечение в процесс перелома суставных поверхностей, наличие внутрисуставных костных отломков. Данный метод диагностики может быть реализован без снятия гипсовой повязки, дать оценку местонахождения отломков кости по завершению репозиции и верности установки металлоконструкций, фиксирующих костные отломки. Таким образом, КТ представляет собой высокоинформативную методику, применяемую для проведения диагностики внутрисуставных переломов, главным образом при травме сустава с многочисленными мелкими костями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диагностике внутрисуставных переломов в современной медицине широко применяются стандартные рентгенологические методы, УЗИ, МРТ и КТ. В настоящее время ключевым звеном аппаратной диагностики принято считать компьютерную томографию в связи с возможностью точной оценки смещения отломков, при этом каждый из методов является ценным и необходимым при определенных условиях, удовлетворяющих потребность в количестве, качестве и полноте информации.

Исходя из изложенного, с учетом объективных и субъективных ограничений методов и их недостатков и в целях постановки верного диагноза и оказания адекватной помощи целесообразно осуществлять в клинической практике комплексное обследование травмированных пациентов.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бондарев О. Н., Ситник А. А., Белецкий А. В. Переломы проксимального отдела большеберцовой кости: современные методы диагностики и лечения // Военная медицина. 2010. № 2. С. 46–50.

## REFERENCES

1. Bondarev O. N., Sitnik A. A., Beletsky A. V. Perelomy proksimalnogo otdela bolshebertsovoi kosti: sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya. *Voennaya meditsina*. 2010;(2):46–50. (In Russian).

2. Анкин Л. Н. Практическая травматология. Европейские стандарты диагностики и лечения. М.: Книга плюс, 2002. 480 с.
3. Ямшичков О. Н., Емельянов С. А., Мордовин С. А. и др. Анатомические особенности кровоснабжения шейки бедренной кости: обзор литературы // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье. 2021. № 2. С. 11–17. DOI 10.20340/vmi-rvz.2021.2.MORPH.
4. Летов А. С., Бахтеева Н. Х., Воскресенский О. Ю. и др. Хирургическое лечение пациентов с анкилозами тазобедренного сустава // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2010. Т. 15, № 5. С. 1511–1514.
5. Шаповалов В. М. Травматология и ортопедия. СПб.: Фолиант, 2004. 544 с.
6. Бакарджиева А. Н. Лучевая диагностика заболеваний и повреждений коленного сустава до и после артроскопии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2010. 18 с.
7. Панкратьев А. А., Провизион Ю. А., Савенко Л. Д. Современные взгляды на роль ультразвуковой диагностики в комплексном обследовании при травмах коленного сустава // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. 2019. Т. 17, № 3. С. 111–119.
8. Stiell I. G., Wells G. A., McDowell I. et al. Use of radiography in acute knee injuries: Need for clinical decision rules. *Acad Emerg Med*. 1995;2(11):966–973.
9. Graham I. D., Stiell I. G., Laupacis A. et al. Emergency physicians' attitudes toward and use of clinical decision rules for radiography. *Acad Emerg Med*. 1998;5(2):134–140.
10. Emparanza J. I., Aginaga J. R., Estudio Multicéntrico en Urgencias de Osakidetza: Reglas de Ottawa (EMUORO) Group. Validation of the Ottawa Knee Rules. *Ann Emerg Med*. 2001;38(4):364–368.
11. Hinterwimmer S., Kanz K. G. Validation of the Ottawa Knee Rules for standard radiographs in acute knee injuries. *Unfallchirurg*. 2002;105:624–626.
12. Васильев А. Ю., Климова И. Б., Шляпак Е. А. и др. Ультразвуковое исследование в оценке состояния коленного сустава при деформирующем остеоартрозе // Вестник рентгенологии и радиологии. 2001. № 2. С. 38–40.
13. Alves T. I., Girish G., Kalume Brigido M. et al. US of the knee: Scanning techniques, pitfalls, and pathologic conditions. *Radiographics*. 2016;36(6):1759–1775.
14. Azzoni R., Cabitza P. Is there a role for sonography in the diagnosis of tears of the knee menisci? *J Clin Ultrasound*. 2002;30(8):472–476.
15. Bonnefoy O., Diris B., Moinard M. et al. Acute knee trauma: Role of ultrasound. *Eur Radiol*. 2006;16(11):2542–2548.
16. Naredo E., Cabero F., Palop M. J. et al. Ultrasonographic findings in knee osteoarthritis: A comparative study with clinical and radiographic assessment. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(7):568–574.
17. Skovgaard Larsen L. P., Rasmussen O. S. Diagnosis of acute rupture of the anterior cruciate ligament of the knee by sonography. *Eur J Ultrasound*. 2000;12(2):163–167.
18. Wareluk P., Szopinski K. T. Value of modern sonography in the assessment of meniscal lesions. *Eur J Radiol*. 2012;81(9):2366–2369.
19. Alves T. I., Girish G., Kalume Brigido M. et al. US of the knee: Scanning techniques, pitfalls, and pathologic conditions. *Radiographics*. 2016;36(6):1759–1775.
20. Jacobson J. A. Knee ultrasound. In: Jacobson J. A. Fundamentals of musculoskeletal ultrasound. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2013. p. 212–256.
21. Бакарджиева А. Н., Дьячков К. А. МРТ и УЗИ-параллели в оценке внутрисуставных структур у больных с закрытыми повреждениями коленного сустава // Гений ортопедии. 2010. № 2. С. 96–102.
22. Дьячкова Г. В., Дьячков К. А., Корабельников М. А. и др. Роль МРТ и УЗИ в оценке структур коленного сустава при внутрисуставных переломах // Гений ортопедии. 2013. № 2. С. 31–37.
23. Богачев Ю. В., Марченко Я. Ю., Наумова А. Н. и др. М12 Магнитно-резонансная бионаодиагностика. СПб.: СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2013. 31 с.
24. Филиппов О. П., Охотский В. П., Ваза А. Ю. и др. Артроскопия в комплексе диагностики и хирургического лечения закрытых переломов костей коленного сустава // Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2001. № 1. С. 67–74.
25. Филиппов О. П., Чураянц В. В., Божко О. В. Роль МРТ в диагностике и оценке изолированных и сочетанных повреждений менисков коленного сустава // Медицинская визуализация. 2004. № 2. С. 108–117.
2. Anikin L. N. Prakticheskaja travmatologija. Evropejskie standarty diagnostiki i lechenija. Moscow: Kniga plus; 2002. 480 p. (In Russian).
3. Yamshchikov O. N., Emelyanov S. A., Mordovin S. A. et al. Anatomical features of the blood supply to the femoral neck (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2021;(2):11–17. DOI 10.20340/vmi-rvz.2021.2.MORPH. (In Russian).
4. Letov A. S., Bakhteeva N. Kh., Voskresenskiy O. Yu. et al. Surgical treatment of patients with hip joint ankylosises. *Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*. 2010;15(5),1511–1514. (In Russian).
5. Shapovalov V. M. Travmatologija i ortopedija. St. Petersburg: Foliant; 2004. 544 p. (In Russian).
6. Bakardzhieva A. N. Luchevaia diagnostika zabolevanij i povrezhdenij kolennogo sustava do i posle artroskopii. Extended abstract of Cand. Sci. (Medicine) Thesis. Obninsk; 2010. 18 p. (In Russian).
7. Pankratyev A. A., Provizion Yu. A., Savchenko L. D. Modern views on the role of ultrasound in complex examination of knee injuries. *Morfologicheskii almanakh imeni V. G. Koveshnikova*. 2019;17(3),111–119. (In Russian).
8. Stiell I. G., Wells G. A., McDowell I. et al. Use of radiography in acute knee injuries: Need for clinical decision rules. *Acad Emerg Med*. 1995;2(11):966–973.
9. Graham I. D., Stiell I. G., Laupacis A. et al. Emergency physicians' attitudes toward and use of clinical decision rules for radiography. *Acad Emerg Med*. 1998;5(2):134–140.
10. Emparanza J. I., Aginaga J. R., Estudio Multicéntrico en Urgencias de Osakidetza: Reglas de Ottawa (EMUORO) Group. Validation of the Ottawa Knee Rules. *Ann Emerg Med*. 2001;38(4):364–368.
11. Hinterwimmer S., Kanz K. G. Validation of the Ottawa Knee Rules for standard radiographs in acute knee injuries. *Unfallchirurg*. 2002;105:624–626. (In German).
12. Vasilyev A. Yu., Klimova I. B., Shlyapak E. A. et al. Ultrazvukovoe issledovanie v otsenke sostoianiia kolennogo sustava pri deformiruiushchem osteoartroze. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2001;(2):38–40. (In Russian).
13. Alves T. I., Girish G., Kalume Brigido M. et al. US of the knee: Scanning techniques, pitfalls, and pathologic conditions. *Radiographics*. 2016;36(6):1759–1775.
14. Azzoni R., Cabitza P. Is there a role for sonography in the diagnosis of tears of the knee menisci? *J Clin Ultrasound*. 2002;30(8):472–476.
15. Bonnefoy O., Diris B., Moinard M. et al. Acute knee trauma: Role of ultrasound. *Eur Radiol*. 2006;16(11):2542–2548.
16. Naredo E., Cabero F., Palop M. J. et al. Ultrasonographic findings in knee osteoarthritis: A comparative study with clinical and radiographic assessment. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(7):568–574.
17. Skovgaard Larsen L. P., Rasmussen O. S. Diagnosis of acute rupture of the anterior cruciate ligament of the knee by sonography. *Eur J Ultrasound*. 2000;12(2):163–167.
18. Wareluk P., Szopinski K. T. Value of modern sonography in the assessment of meniscal lesions. *Eur J Radiol*. 2012;81(9):2366–2369.
19. Alves T. I., Girish G., Kalume Brigido M. et al. US of the knee: Scanning techniques, pitfalls, and pathologic conditions. *Radiographics*. 2016;36(6):1759–1775.
20. Jacobson J. A. Knee ultrasound. In: Jacobson J. A. Fundamentals of musculoskeletal ultrasound. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2013. p. 212–256.
21. Bakardzhieva A. N., Dyachkov K. A. MRT- and US-parallels in the assessment of intra-articular structures in patients with closed injuries of the knee. *Orthopaedic Genius*. 2010;(2):96–102. (In Russian).
22. Dyachkova G. V., Dyachkov K. A., Korabelnikov M. A. et al. Role of MRT and USE in assessment of the knee structures for intra-articular fractures. *Orthopaedic Genius*. 2013;(2):31–37. (In Russian).
23. Bogachev Yu. V., Marchenko Ya. Yu., Naumova A. N. et al. M12 Magnitno-rezonansnaia bionanodiagnostika. St. Petersburg: ETU "LETI"; 2013. 31 p. (In Russian).
24. Filippov O. P., Okhotsky V. P., Vaza A. Yu. et al. Artroskopija v komplekse diagnostiki i khirurgicheskogo lechenija zakrytykh perezlomov kostej kolennogo sustava. *Meditsinskii nauchnyi i uchebno-metodicheskii zhurnal*. 2001;(1):67–74. (In Russian).
25. Filippov O. P., Churayants V. V., Bozhko O. V. Rol MRT v diagnostike i otsenke izolirovannykh i sochetannykh povrezhdenij meniskov kolennogo sustava. *Medical Visualization*. 2004;(2):108–117. (In Russian).

26. Цориев А. Э., Тихоцкая Л. И. Ретроспективная оценка причин несовпадения данных МРТ коленного сустава и артроскопии в диагностике состояния крестообразных связок и менисков // Медицинская визуализация. 2009. Спец. выпуск. С. 459.
27. Помогаева Е. В. Внутрисуставные переломы дистального отдела костей голени. Екатеринбург, 2016. 40 с.
28. Котов М. А., Щедренок В. В., Шумилова В. С. Роль мультисрезовой компьютерной томографии в диагностике внутрисуставных переломов, на этапе приемного покоя многопрофильного стационара // Тенденции развития науки и образования : сб. науч. тр. Междунар. науч.-практич. конф., 31 июля 2015 г., г. Москва. В 3 ч. М. : АР-Консалт, 2015. С. 87–88.
26. Tsoriev A. E., Tikhotskaya L. I. Retrospektivnaia otsenka prichin nesovpadeniia dannykh MRT kolennogo sustava i artroskopii v diagnostike sostoianiia krestoobraznykh sviazok i meniskov. *Medical Visualization*. 2009. Special issue. p. 459. (In Russian).
27. Pomogaeva E. V. Vnutrisustavnye perelomy distalnogo otdela kostei goleni. Yekaterinburg; 2016. 40 p. (In Russian).
28. Kotov M. A., Shchedrenok V. V., Shumilova V. S. Rol multisrezovoi kompiuternoi tomografii v diagnostike vnutrisustavnykh perelomov, na etape priemnogo pokoia mnogoprofilnogo statsionara. In: *Proceedings of the International Research-to-Practice Conference "Tendentsii razvitiia nauki i obrazovaniia"*, July 31, 2015, Moscow. In 3 chapters. Moscow: AR-Konsalt; 2015. p. 87–88. (In Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Н. В. Емельянова** – кандидат медицинских наук, доцент, врач-рентгенолог.

**Р. В. Чумаков** – студент.

**М. А. Гладышев** – студент.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**N. V. Emelyanova** – Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Radiologist.

**R. V. Chumakov** – Student.

**M. A. Gladyshev** – Student.

# ВОПРОСЫ ВЫБОРА ТЕХНОЛОГИИ ФИЗИОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Елена Анатольевна Скрובה<sup>1✉</sup>, Ольга Леонидовна Арямкина<sup>2</sup>

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

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

<sup>1</sup>skrobova\_86@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-5481-2825>

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

**Аннотация.** Цель – изучить современное состояние проблем кардиоваскулярных осложнений в виде острых нарушений мозгового кровообращения и вопросы медицинской реабилитации с применением технологий физиотерапии больных с коморбидной метаболически ассоциированной патологией в острый период на основе научных публикаций и нормативных правовых актов в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Академии Google, глубина поиска 20 лет. Проведен анализ коморбидности и ее роли в этиопатогенезе и частоте встречаемости сердечно-сосудистых событий в виде острых нарушений мозгового кровообращения, определяющих наряду с ишемической болезнью причины смертности в России и в мире, а также возможностей применения физиотерапевтических технологий на I этапе медицинской реабилитации.

**Ключевые слова:** коморбидность, сердечно-сосудистые осложнения, острые нарушения мозгового кровообращения, физиотерапевтические технологии, медицинская реабилитация

**Благодарности:** БУ ХМАО-Югры «Сургутская клиническая травматологическая больница», кафедре внутренних болезней БУ ВО «Сургутский государственный университет».

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

3.3.3. Патологическая физиология.

**Для цитирования:** Скрובה Е. А., Арямкина О. Л. Вопросы выбора технологии физиотерапии при остром нарушении мозгового кровообращения у коморбидных больных на первом этапе реабилитации // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 19–25. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-19-25.

## Review article

# ISSUES OF SELECTING A PHYSICAL THERAPY TECHNOLOGY IN ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISORDER IN PATIENTS WITH COMORBIDITIES AT THE FIRST REHABILITATION STAGE

Elena A. Skrobova<sup>1✉</sup>, Olga L. Aryamkina<sup>2</sup>

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

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

<sup>1</sup>skrobova\_86@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-5481-2825>

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

**Abstract.** The study aims to review an up-to-date state of the cardiovascular complications manifested as acute cerebral circulation disorders, as well as the issues of medical rehabilitation with physical therapy technologies for patients with concomitant metabolically associated pathology in acute stage. The review was based on the scientific publications and regulatory legal acts from eLIBRARY.RU, PubMed, and Google Scholar. The search depth was 20 years. Comorbidity and its role in etiopathogenesis and frequency of cardiovascular events in a form of acute cerebral circulation disorders, which caused along with ischemic disorder mortality in Russia and worldwide, was analyzed. The possibilities of physic therapy technologies application during the first medical rehabilitation stage were determined.

**Keywords:** comorbidity, cardiovascular complications, acute disorders of cerebral circulation, physiotherapy technologies, medical rehabilitation

**Acknowledgments:** the authors are grateful to the Surgut Clinical Trauma Hospital and the Department of Internal Diseases of the Surgut State University.

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

**For citation:** Skrobova E.A., Aryamkina O.L. Issues of selecting a physical therapy technology in acute cerebral circulation disorder in patients with comorbidities at the first rehabilitation stage. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):19–25. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-19-25.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема коморбидности является все более значимой в клинической медицине. На фоне увеличения продолжительности жизни людей во всем мире бремя числа сопутствующих заболеваний увеличивается в прогрессии. Наряду с инфекционной патологией, объявившей вызов всему человечеству, – пандемии КОВИД-19, в структуре заболеваемости и смертности лидируют болезни сердечно-сосудистой системы и онкологическая патология [1–5]. Среди коморбидной патологии особое место занимает метаболический синдром, включающий в себя множество заболеваний, в первую очередь ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальную гипертонию, ишемическую болезнь сердца, неалкогольную жировую болезнь печени, определяющие высокие и очень высокие кардиоваскулярные риски для больных [5–7]. Сердечно-сосудистые события осложняют течение хронических неинфекционных заболеваний, а острый коронарный синдром и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) приводят к высоким показателям инвалидизации и смертности, возглавляя перечень причин смерти россиян и всех жителей планеты [1–4]. Метаболический синдром сопряжен с хроническим асептическим воспалением. Кроме того, существует объяснение тромбозам как следствию атеросклеротического поражения сосудов, так и воздействию на мозговые сосуды онкологического процесса, в том числе в виде паранеопластического синдрома [7–10]. Острые нарушения мозгового кровообращения протекают в виде транзиторных ишемических атак, ишемического и геморрагического инсультов [11, 12]. В патогенезе ишемического инсульта играют роль состояние сосудистой стенки с нестабильными атеросклеротическими поражениями, нарушения ритма сердца, гипертонические кризы, что определяется метаболически ассоциированной коморбидностью. При неустановленной причине ишемического инсульта играют роль артерио-артериальная эмболия, спонтанное образование тромбов и неустановленные эпизоды нарушений ритма, в первую очередь на фоне фибрилляции предсердий [11–13]. Таким образом, в генезе ОНМК играют роль преимущественно атеросклероз и воспаление [14–16].

В программе лечения больных с ОНМК, кроме утвержденных клиническими рекомендациями и протоколами схем фармакотерапии, применяются технологии медицинской реабилитации согласно утвержденным клиническим рекомендациям и нормативным актам [17–20]. Медицинская реабилитация сегодня проводится в три этапа: I – в острый период в отделениях интенсивной терапии; II – в профильном отделении; III – после выписки из стационара в амбулаторных

условиях. Имеются сведения о возможностях применения физиотерапевтических технологий медицинской реабилитации больным с ОНМК в условиях реабилитационного отделения.

**Цель** – изучить современное состояние проблемы и возможность, эффективность и безопасность применения физиотерапевтических технологий медицинской реабилитации больным с острым нарушением мозгового кровообращения для их внедрения в клинику.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ рандомизированных контролируемых клинических исследований в отечественных и иностранных источниках научной литературы по вопросам медицинской реабилитации в острый период ОНМК в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Академии Google с глубиной поиска 20 лет. Настоящая работа проводится в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры внутренних болезней БУ ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет» «Предикторы генеза развития, течения и исходов хронических и коморбидно протекающих соматических заболеваний» (рег. № AAAA-A19-119062490051-6 в ЕГИСУ НИОКТР 24.06.2019).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из главных проблем здравоохранения является неуклонный рост числа цереброваскулярных заболеваний, которые служат ведущей причиной смертности и инвалидности как в России, так и во всем мире [1–4]. Согласно результатам современных международных исследований (NICS, STONE, SYST-EU), в структуре осложнений сердечно-сосудистых заболеваний отмечается значимое преобладание инсультов над инфарктами миокарда – в среднем на 30 % [21]. Риск развития инсульта среди населения России достигает 34,9 % при мировом показателе до 24,9 %.

По данным статистики, в России проживает более 1 млн человек, имеющих в анамнезе ОНМК, что составляет 0,7 % от всего населения. Показатель смертности от ОНМК в России также довольно высок, достигая значений 175 случаев на 100 тыс. населения [22, 23]. Среди всех нарушений острого мозгового кровообращения до 80 % составляют инсульты ишемического характера. Для 95 % ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА) прослеживается связь с эмболическими осложнениями из экстракраниальных отделов артериальной системы. В структуре первичной инвалидности последствия инсульта находятся на первом месте – 3,2 случая инвалидизации на 10 тыс. населения [11]. По данным Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), к прежне-

му качеству жизни возвращается до 10% пациентов после инсульта, а треть нуждается в постоянном постороннем уходе. Главными сложностями у пациента, перенесшего «мозговую катастрофу», будут двигательные, когнитивные и речевые нарушения. Именно эти проблемы снижают качество жизни после инсульта. Длительная нетрудоспособность повышает риск депрессии, сужение социальных контактов, снижение двигательной активности и увеличение риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12, 15, 16].

В БУ ХМАО-Югры «Сургутская клиническая травматологическая больница» с 01.03.2021 сформировано отделение ранней медицинской реабилитации (МР), сотрудники которого составляют мультидисциплинарную реабилитационную команду, оказывающую помощь больным начиная с I этапа МР. За период работы накоплен собственный опыт по ряду вопросов лечения и реабилитации с первых часов пребывания пациентов со всеми формами ОНМК. Следует отметить, что значительные трудности в работе реабилитационной команды вызывают вопросы применения преформированных физиотерапевтических факторов в первые часы и сутки заболевания, что согласуется с отсутствием единых подходов, описанных исследователями.

На сегодняшний день реализуется ряд федеральных и региональных программ по совершенствованию оказания экстренной помощи больным с ОНМК и медицинской реабилитации взрослых [24]. Однако, несмотря на эффективную диагностику, оптимизацию внутри- и межбольничной логистики, инвалидизация в ХМАО вследствие перенесенного инсульта остается высокой [25]. В этой связи реабилитация больных, перенесших инсульт, требует пристального внимания и качественных клинических исследований в этой области, а проведение реабилитационных мероприятий – учета основных принципов: раннего и системного мультидисциплинарного подхода, непрерывности и преемственности в лечении, персонализированности реабилитационных технологий, максимально раннего начала – с первых 48–72 часов пребывания пациента в условиях отделения анестезиологии и реанимации [26–28].

Реабилитационные мероприятия осуществляются при условии наличия реабилитационного потенциала, который определяет мультидисциплинарная команда, указывая реабилитационный диагноз в категориях международной классификации функционирования (МКФ), ограничений жизнедеятельности и здоровья [17]. Этапность реабилитационных мероприятий обеспечивает оказание качественной реабилитационной помощи, формируя необходимую маршрутизацию пациентов. Комплекс методов и методик МР должен быть направлен на решение актуальных проблем пациента и составлять системную, индивидуальную, непрерывную, комплексную и последовательную программу МР пациентов. Алгоритм работы каждого специалиста мультидисциплинарной бригады привязан к основным профессиональным компетенциям, а объем применяемых технологий определяется сформированными профессиональным сообществом консенсусами, протоколами, рекомендациями в отношении двух блоков: диагностики нарушения структуры, функции, активности и участия (минимальный набор информативных валидных инструментов) и ре-

абилитационных мероприятий (набор наиболее эффективных технологий восстановления, компенсации, приспособления и поддержания функций) в условиях мультидисциплинарного процесса [29].

По мировым и отечественным данным, практика ранней реабилитации на этапе отделения реанимации подтверждается эффективностью ее применения, что способствовало разработке и утверждению в нашей стране методических рекомендаций Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов «Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеаБИТ)» [30].

У каждого второго больного в остром периоде ОНМК при отсутствии I этапа медицинской реабилитации возникают проблемы или патологические симптомы и синдромы, не связанные с основным заболеванием. Совокупность этих симптомокомплексов характеризуется как «синдром последствий интенсивной терапии» (ПИТС), включающий в себя комплекс инфекционно-трофических, вегетативно-метаболических, нейромышечных эмоционально-когнитивных осложнений в виде хронизирующегося болевого синдрома, нарушений циркадных ритмов, гравитационного градиента, полимионейропатии критических состояний, респираторной дисфункции, дисфагии, депрессии, делирия, снижения памяти и т. д.

К основе патогенеза ПИТС относится феномен «наученного неиспользования» (learned non-use), способствующего искусственному ограничению двигательной и когнитивной активности пациента. Это происходит в том числе вследствие применения анальгоседации, длительного постельного режима и иммобилизации больных. И главная цель реабилитации на раннем этапе больных с ОНМК – профилактика развития последствий воздействий интенсивной терапии – ПИТ-синдрома.

Медицинская реабилитация осуществляется мультидисциплинарной реабилитационной командой (МДРК), возглавляемой врачом физической и реабилитационной медицины (врач ФРМ) и состоящей из специалиста по физической реабилитации (инструктора-методиста ЛФК), врача-реаниматолога, врача-физиотерапевта, врача по лечебной физической культуре и спорту, клинического психолога, логопеда и сотрудников среднего медицинского персонала.

МДРК формулирует реабилитационный диагноз, который представляет собой набор «проблем» пациента, выраженный в категориях МКФ. Затем формулируется краткосрочная цель реабилитации на ближайшие дни и, по возможности, долгосрочная. Обе цели должны быть актуальны и значимы для пациента и сформулированы по SMART (Specific, Measurable, Attainable, Relevant, Time-bound) критериям. Формулировка задач МР позволяет подобрать технологии при составлении программы реабилитации: оценивают состояние пациента, его реабилитационный потенциал, степень неврологического дефицита, компенсаторные возможности. С первых дней реабилитации используются шкалы для оценки мобильности, баланса, боли, психического состояния. Но большая часть пациентов в первые часы и сутки лечения острой цереброваскулярной «катастрофы» имеют нарушения сознания разной степени выраженности, что обусловлено тяжестью клинического состояния или медикаментозной альягоседацией. В такой ситуации пациент,

как участник реабилитации, исключен из активного участия в процессе [17, 29, 30].

Основной точкой приложения в реабилитации пациентов, перенесших мозговой инсульт, является воздействие на нейропластичность мозга. Структурно-функциональная перестройка нервной ткани под воздействием факторов среды, в том числе и физических преформированных, лежит в основе нейропластичности. В понимании возможности восстановления нарушенных функций после инсульта, следовательно и в определении реабилитационного прогноза, важное место занимают концепции «ишемической полутени», нейропластичности, теория функциональных систем, концепция единой регуляторной метасистемы, а также теория иммуноглобулиновой регуляции клеточных функций [31]. Вот на эти процессы и должны быть направлены реабилитационные мероприятия в определенной последовательности и продолжительности их применения. Эти моменты следует учитывать, так как существует возможность активизировать нейропластичность, применяя преформированные физические факторы, главным образом, транскеребрально. Доказано, что такое применение сопровождается генерализованным ответом, нейрогуморальными и иммунными реакциями гомеостаза.

Сложность ведения, лечения и реабилитации больных с ОНМК объясняется самой патологией и неоднозначностью современных порядков и клинических рекомендаций по инсульту в части реабилитации. Нет четких критериев проведения реабилитационных мероприятий по срокам начала их применения, по объемам и оптимальному дозированию реабилитационных методов [24, 30, 32–34]. Качество проведенной вовремя и в полном объеме МР определяет выздоровление больного и возвращение его к привычному образу жизни. Время сбора информации о состоянии пациента, качество анализа его состояния, возможность выбора технологии МР, набор технологий и квалификация специалистов, непосредственно исполняющих каждую конкретную манипуляцию, чрезвычайно важны.

По данным зарубежного систематического обзора (Early Rehabilitation After Stroke), оптимальные сроки начала реабилитации после инсульта до сих пор не установлены [35]. Все больше источников свидетельствуют о том, что реабилитация в течение первых 24 часов может быть опасна для пациента. В этой связи необходим взвешенный подход к выбору применяемых технологий реабилитации в этом временном периоде. Декомпенсация витальных функций, коморбидная патология, нестабильное состояние в остром и острейшем периодах мозговой катастрофы ограничивают возможность применения технологий физиотерапии [36, 37]. Необходимо иметь в виду, что показания и противопоказания определяют характеристики применяемого физического фактора и методов физиотерапевтического воздействия. При применении технологий физиотерапии и принципов работы необходима оценка «точки приложения» в системе «ткань – орган – организм». Оценка клинического состояния пациента в острейший и острый периоды заболевания с учетом сопутствующей коморбидной патологии позволяет МДРК качественнее оказывать помощь больным. Инвазивные устройства, обеспечивающие контроль и поддержание функционирования жизненно-важных органов и систем больного, являются барьерами реализации мероприятий ранней ре-

абилитации [38]. Большинство видов систем респираторной поддержки и инвазивных медицинских систем контроля снижают мобильность пациента в многофункциональной кровати и ограничивают использование физиотерапевтического оборудования. Безопасная и эффективная МР с применением аппаратной физиотерапии у пациентов с цереброваскулярными катастрофами и коморбидной патологией может проводиться при соблюдении мер безопасности, выполнении диагностического поиска для ясной картины состояния пациента и в условиях тщательного мониторинга его динамического состояния до проведения физиотерапевтической процедуры, непосредственно во время и после физиотерапевтического воздействия.

Выбор физического фактора для лечения конкретного больного составляет основу врачебного искусства физиотерапевта [36, 37]. В доступных источниках литературы даются общие и весьма расплывчатые рекомендации по применению физических факторов с учетом состояния больного и неодинаковой терапевтической эффективностью физического фактора. В первую очередь определены противопоказания для применения физиотерапии в целом при ряде состояний и для отдельных видов физиотерапевтических факторов. Физиотерапевтическая технология должна соответствовать текущему состоянию больного, что требует постоянной коррекции параметров процедуры во время воздействия. При этом необходимо учитывать и адаптацию пациента к физиотерапевтическому фактору. Трудность определения оптимальных параметров физиотерапевтической процедуры и длительности воздействия связано с отсутствием четких объективных критериев оценки эффективности процедур и несовершенством имеющейся в медицинских учреждениях аппаратной базы для необходимых исследований.

В существующих методиках лечения указываются широкие интервалы длительности проведения процедур от 1–2 до 30 мин без информации о критериях окончания процедур. Значение физиотерапевтических технологий в реабилитации обуславливает как органичный, так и системный характер физиотерапевтического воздействия, активацию функций целостного организма. Синдромно-патогенетический и клинко-функциональный подходы при выборе физиотерапевтического метода лечения и конкретной методики предполагает знание специфических и неспецифических реакций тканей и органов организма больного.

В остром периоде ОНМК применяется не более 1–2 преформированных физических факторов. Как правило, один из факторов воздействует на патогенез, другой – на симптоматические аспекты. К патогенетическим методам относят применение со вторых-третьих суток узкополосного зеленого излучения (544–604 нм) по транскорбитальной методике (за счет нейропластического противоотечного действия, улучшения микроциркуляции). Методом, воздействующим на реологические свойства крови и воспаление, является лазерное облучение кубитальных сосудов транскутанно в непрерывном режиме в инфракрасном диапазоне (ИК-диапазоне). Аэрозольная терапия – солевые и щелочные ингаляции, и ультрафиолетовое облучение (УФО) грудной клетки применяются с целью профилактики застойных явлений в легких. Эти мето-

ды относятся к симптоматическим и могут применяться с первых суток.

С целью лечения постинъекционных тромбофлебитов применяют: УФО тромбированной вены, фотохромотерапию синим цветом (длина волны 480 нм) на проекцию пораженного сосуда, лазеротерапию ИК-диапазона в непрерывном режиме и магнитотерапию. При нарушении функции тазовых органов показано электролечение по сегментарным методикам, фотохромотерапия и лазерное облучение области промежности, крестца и передней брюшной стенки. Воздействие низкочастотным магнитным полем и видимое излучение применяется при поражении нервного волокна, сопровождающееся изменением чувствительности по локальным, локально-сегментарным или рефлекторно-сегментарным методикам. При артропатиях в качестве симптоматических методов используют фотохромотерапию, низкочастотную магнитотерапию, лазеротерапию ИК-диапазона, лекарственный электрофорез противовоспалительных и обезболивающих препаратов. Методики электролечения импульсными токами применяются при формировании двигательного паттерна в режиме электростимуляции слабой мышцы или мышечной группы.

В настоящее время проведение физиотерапевтических реабилитационных мероприятий облегчается применением портативной аппаратуры, которая значительно расширяет возможности лечения данной категории пациентов. Портативная физиотерапевтическая аппаратура дает возможность безопасно

проводить лечение пациента в постели в отделении реанимации или специализированного отделения и исключить транспортировку пациента. Раннее применение технологий физиотерапии в острый период ОНМК направлено на предупреждение ПИТ-синдрома и увеличение возможности восстановления нарушенных функций. Представляется актуальным проведение дальнейших исследований для создания доказательной базы относительно безопасности использования различных методов физиотерапии у пациентов в острый период заболевания на первом этапе реабилитации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая анализ источников литературы следует отметить, что поскольку первопричинами ОНМК являются сердечно-сосудистые заболевания, преимущественно метаболически ассоциированные, протекающие с хроническим асептическим воспалением, работа с восстановлением и компенсацией утраченных и пострадавших функций должна начинаться в максимально ранние сроки с применением максимально возможного и безопасного комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий для воздействия на воспалительный процесс и симптоматику.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Статистика причин смертности в России. URL: [https://ourcountryindata.ru/statistika-prichin-smernosti-v-rossii/#Osnovnye\\_priciny\\_smerti](https://ourcountryindata.ru/statistika-prichin-smernosti-v-rossii/#Osnovnye_priciny_smerti) (дата обращения: 30.02.2023).
2. 10 ведущих причин смерти в России. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 30.02.2023).
3. Причины смертности в России. URL: <https://ritual.ru/poleznaya-informacia/articles/prichiny-smernosti-v-rossii/> (дата обращения: 30.02.2023).
4. Шарапова О. В., Кича Д. И., Герасимова Л. И. и др. Картографический анализ показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации (2010–2019 гг.) // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022. Т. 11, № 1. С. 56–68.
5. Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 1. С. 5–66.
6. Насырова З. А., Абдуллоева М. Д., Усаров Ш. А. Стратификация факторов риска при ишемической болезни сердца // Журнал кардиореспираторных исследований. 2021. Т. 2, № 3. С. 14–17.
7. Петряева М. В., Шалфеева Е. А. База знаний кардиоваскулярных рисков для оценки и прогноза состояний // Информатика и системы управления. 2021. № 3. С. 112–125.
8. Шамкина А. Р., Галеева Ш. Ш. Сердечно-сосудистые события и смертность в отдаленном периоде у молодых пациентов с перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения // Казанский медицинский журнал. 2020. Т. 101, № 1. С. 58–66.
9. Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Фомин В. В. и др. Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе – антрациклиновая кардиотоксичность // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 2. С. 2583.

## REFERENCES

1. Statistika prichin smernosti v Rossii. URL: [https://ourcountryindata.ru/statistika-prichin-smernosti-v-rossii/#Osnovnye\\_priciny\\_smerti](https://ourcountryindata.ru/statistika-prichin-smernosti-v-rossii/#Osnovnye_priciny_smerti) (accessed: 30.02.2023). (In Russian).
2. The 10 top causes of death. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed: 30.02.2023). (In Russian).
3. Prichiny smernosti v Rossii. URL: <https://ritual.ru/poleznaya-informacia/articles/prichiny-smernosti-v-rossii/> (accessed: 30.02.2023). (In Russian).
4. Sharapova O. V., Kicha D. I., Gerasimova L. I. et al. Map analysis of morbidity and mortality from blood circulatory system diseases of the population of the Russian federation (2010–2019). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1):56–68. (In Russian).
5. Oganov R. G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russian).
6. Nasyrova Z. A., Abdulloeva M. D., Usarov Sh. A. Stratification of the risk factors of ischemic heart disease. *Journal of Cardiorespiratory Research*. 2022;2(3):14–17. (In Russian).
7. Petryaeva M. V., Shalfeeva E. A. Cardiovascular risk knowledge base for assessment and forecast of states. *Informatika i sistemy upravleniya*. 2021;(3):112–125. (In Russian).
8. Shamkina A. R., Galeeva Sh. Sh. Cardiovascular events and mortality in the long term in young patients with acute disorders of cerebral circulation. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(1):58–66. (In Russian).
9. Murkamilov I. T., Aitbaev K. A., Fomin V. V. et al. Cardiovascular complications in patients with cancer: Focus on anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2583. (In Russian).
10. Maksimova M. Yu., Smirnova I. N., Loskutnikov M. A. et al. Paraneoplastic coagulopathy as the cause of acute repeated stroke (clinical-morphological case). *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013;7(1):39–44. (In Russian).



10. Максимова М.Ю., Смирнова И.Н., Лоскутников М.А. и др. Паранеопластическая коагулопатия как причина повторных нарушений мозгового кровообращения: клинко-морфологическое наблюдение // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013. Т. 7, № 1. С. 39–44.
11. Аджигитов Р.Г., Алесян Б.Г., Алферова В.В. и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинич. рекомендации. URL: <https://www.neurology.ru/o-centre/news/> (дата обращения: 30.02.2023).
12. Геморрагический инсульт: клинич. рекомендации. 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/523\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/523_2) (дата обращения: 30.02.2023).
13. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б. и др. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии. М., 2018. 104 с.
14. Широков Е.А. Первичная профилактика ишемического инсульта: антитромботическая терапия // *РМЖ*. 2014. Т. 22, № 10. С. 718–721.
15. Широков Е.А., Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И. Прогрессирующий ишемический инсульт: проблема выбора антитромботической терапии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. Т. 14, № 3. С. 36–42.
16. Широков Е.А., Симоненко В.Б., Овчинников Ю.В. Транзиторные ишемические атаки и малые инсульты: современные терапевтические стратегии // *Лечащий врач*. 2020. № 5. С. 7.
17. Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых: приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 788н. Доступ из СПС «Гарант».
18. Блинов Д.В., Солопова А.Г., Санджиева Л.Н. и др. Совершенствование организации медицинской реабилитации в системе здравоохранения: анализ ситуации // *ФАРМАЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022. Т. 15, № 2. С. 237–249.
19. Шурупова М.А., Айзенштейн А.Д., Иванова Г.Е. Клиническая и экономическая эффективность ранней медицинской реабилитации пациентов с церебральным инсультом // *Вестник восстановительной медицины*. 2022. Т. 21, № 1. С. 24–33.
20. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А. и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». Протокол второй фазы // *Ученые записки СПбГМУ имени И.П. Павлова*. 2016. Т. 23, № 2. С. 27–34.
21. Курушина О.В., Барулин А.Е. Жизнь после инсульта: как быть и что делать? // *РМЖ*. 2013. Т. 21, № 16. С. 826–830.
22. Барулин А.Е., Курушина О.В., Черноволонко Е.П. Нейрореабилитация при инсульте // *Нервные болезни*. 2021. № 1. С. 72–76.
23. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015: with special feature on racial and ethnic health disparities. Hyattsville, MD; 2016. URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/39108> (дата обращения: 30.02.2023).
24. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения: приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 928н. Доступ из СПС «Гарант».
25. Суслина З.А., Пирадов М.А., Варакин Ю.Я. и др. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 288 с.
26. Иванова Г.Е., Шкловский В.М., Петрова Е.А. Принципы организации ранней реабилитации больных с инсультом // *Качество жизни. Медицина*. 2006. № 2. С. 62–70.
27. Шкловский В.М. Концепция нейрореабилитологии у больных, перенесших инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (прил. к журналу)*. 2003. № 8. С. 10–23.
28. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Белкин А.А. Как организовать медицинскую реабилитацию? // *Вестник восстановительной медицины*. 2018. № 2. С. 2–12.
29. Иванова Г.Е., Булатова М.А., Поляев Б.Б. и др. Применение международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в реабилитационном процессе // *Вестник восстановительной медицины*. 2021. Т. 20, № 6. С. 4–33. DOI 10.38025/2078-1962-2021-20-6-4-33.
30. Белкин А.А., Алашеев А.М., Белкин В.А. и др. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ): метод. рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2022. № 2. С. 7–40.
31. Akzhigitov R.G., Alekhan B.G., Alferova V.V. et al. Ischemic stroke and transitory ischemic attack in adults. Clinical guidelines. URL: <https://www.neurology.ru/o-centre/news/> (accessed: 30.02.2023). (In Russian).
32. Hemorrhagic stroke. Clinical guidelines. 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/523\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/523_2) (accessed: 30.02.2023). (In Russian).
33. Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Sumarokov A.B. et al. Algoritmy i shkaly riska tromboza i krvotечения v kardiologii i nevrologii. Moscow; 2018. 104 p. (In Russian).
34. Shirokov E.A. Pervichnaia profilaktika ishemicheskogo insulta: antitromboticheskaia terapiia. *RMJ*. 2014;22(10):718–721. (In Russian).
35. Shirokov E.A., Lomakin N.V., Buryachkovskaya L.I. Progressive ischemic stroke: The difficulty in choosing antithrombotic therapy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(3):36–42. (In Russian).
36. Shirokov E.A., Simonenko V.B., Ovchinnikov Yu.V. Transient ischemic attacks and small strokes. Modern therapeutic strategies. *Lechaschi Vrach*. 2020;(5):7. (In Russian).
37. Order of the Ministry of Healthcare of Russia of July 31, 2020 No. 788n "On Approving the Order of Medical Rehabilitation Management for Adults". Accessed through Law assistant system "Garant". (In Russian).
38. Blinov D.V., Solopova A.G., Sandzhieva L.N. et al. Strengthening medical rehabilitation services in health system: A situation analysis. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeepidemiology*. 2022;15(2):237–249. (In Russian).
39. Shurupova M.A., Aizenshtein A.D., Ivanova G.E. Cost-effectiveness analysis of early medical rehabilitation of patients with cerebral stroke. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022;21(1):24–33. (In Russian).
40. Ivanova G.E., Melnikova E.V., Shmonin A.A. et al. Pilot project "Development of medical rehabilitation system in Russian Federation". Protocol of second stage. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2016;23(2):27–34. (In Russian).
41. Kurushina O.V., Barulin A.E. Zhizn posle insulta: kak byt i chto delat? *RMJ*. 2013;21(16):826–830. (In Russian).
42. Barulin A.E., Kurushina O.V., Chernovolenko E.P. Neurorehabilitation after stroke. *Nervnye bolezni*. 2021;(1):72–76. (In Russian).
43. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015: with special feature on racial and ethnic health disparities. Hyattsville, MD; 2016. URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/39108> (accessed: 30.02.2023). (In Russian).
44. Order of the Ministry of Healthcare of Russia of November 15, 2012 No. 928n "On Approval of the Procedure for Providing Medical Care to Patients with Acute Cerebral Circulation Disorders". Accessed through Law assistance system "Garant". (In Russian).
45. Suslina Z.A., Piradov M.A., Varakin Yu.Ya. et al. Insult: diagnostika, lechenie, profilaktika. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 288 p. (In Russian).
46. Ivanova G.E., Shklovsky V.M., Petrova E.A. Principles of early rehabilitation of patients with strokes. *Kachestvo zhizni. Meditsina*. 2006;(2):62–70. (In Russian).
47. Shklovsky V.M. Neurorehabilitation of patients after stroke and brain injury. *S. S Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(3–2):75–81. (In Russian).
48. Ivanova G.E., Melnikova E.V., Belkin A.A. How to organize medical rehabilitation? *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2018;(2):2–12. (In Russian).
49. Ivanova G.E., Bultova M.A., Polyayev B.B. et al. Application of the international classification of functioning, disabilities and health in the rehabilitation. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021;20(6):4–33. DOI 10.38025/2078-1962-2021-20-6-4-33. (In Russian).
50. Belkin A.A., Alasheev A.M., Belkin V.A. et al. Rehabilitation in the intensive care unit (RehabICU). Clinical practice recommendations of the national Union of Physical and Rehabilitation Medicine Specialists of Russia and of the National Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. *Annals of Critical Care*. 2022;(2):7–40. (In Russian).
51. Tibekina L.M. Structural and functional changes in focal brain lesions in stroke patients and their role in neurorehabilitation. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2014;(3):127–139. (In Russian).

31. Тибекина Л. М. Структурно-функциональные изменения при очаговых поражениях головного мозга у больных с острым нарушением мозгового кровообращения и их роль в процессах нейрореабилитации // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2014. № 3. С. 127–139.
32. Сковцова В. И., Шетова И. М., Какорина Е. П. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. Т. 12, № 3. С. 5–12.
33. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «нейрохирургия»: приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 931н. Доступ из СПС «Гарант».
34. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внутримозговом кровоизлиянии (консервативное лечение): приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1692н. Доступ из СПС «Гарант».
35. Coleman E. R., Moudgal R., Lang K. et al. Early rehabilitation after stroke: A narrative review. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(12):59.
36. Физиотерапия: национал. руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с.
37. Физическая и реабилитационная медицина: национал. руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 688 с.
38. Искендеров Б. Г., Лохина Т. В., Беренштейн Н. В. Безопасность использования лечебно-диагностических процедур, вызывающих электромагнитную интерференцию у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020. Т. 8, № 27. С. 50–59.
39. Skvortsova V. I., Shetova I. M., Kakorina E. P. et al. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2018;12(3):5–12. (In Russian).
40. Order of the Ministry of Healthcare of Russia of November 15, 2012 No. 931n "On Approval of the Procedure for Providing Neurosurgery Medical Care to Adult Population". Accessed through Law assistance system "Garant" (In Russian).
41. Order of the Ministry of Healthcare of Russia of December 29, 2012 No. 1692n "On Approval of the Standard for Professional Medical Care in Intracerebral Hemorrhage (Medical Treatment)". Accessed through Law assistance system "Garant" (In Russian).
42. Coleman E. R., Moudgal R., Lang K. et al. Early rehabilitation after stroke: A narrative review. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(12):59.
43. Ponomarenko G. N., editor. *Fizioterapiia. National guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 864 p. (In Russian).
44. Ponomarenko G. N., editor. *Fizicheskaia i reabilitatsionnaia medicina. National guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 688 p. (In Russian).
45. Iskenderov B. G., Lokhina T. V., Berenshtein N. V. Safety of implementation of diagnostic and therapeutic methods inducing electromagnetic interference in patients with implanted pacemakers. *International Heart and Vascular Disease Journal.* 2020;8(27):50–59. (In Russian).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****Е. А. Скробова** – врач-физиотерапевт.**О. Л. Арямкина** – доктор медицинских наук, профессор.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****E. A. Skrobova** – Physical Therapist.**O. L. Aryamkina** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

# SARS-COV-2 – НОВЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Лариса Дмитриевна Белоцерковцева<sup>1</sup>, Людмила Васильевна Коваленко<sup>2</sup>,  
Валерий Валентинович Панкратов<sup>3</sup>, Сергей Евгеньевич Иванников<sup>4</sup>, Инна Игоревна Мордовина<sup>5</sup>,  
Ольга Витальевна Козловская<sup>6</sup>, Андрей Михайлович Шумков<sup>7</sup>, Джамиля Маликовна Гаджиева<sup>8</sup>

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

<sup>1,3</sup>Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия

<sup>6,7</sup>Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

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

<sup>2</sup>kovalenko\_lv@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

<sup>3</sup>docpankratov@mail.ru

<sup>4</sup>ivannikov\_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8292-1820>

<sup>5</sup>mordovina\_ii@surgu.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4415-7897>

<sup>6</sup>surgutokb@surgutokb.ru

<sup>7</sup>surgutokb@surgutokb.ru

<sup>8</sup>d.m.gadzhieva@gmail.com

**Аннотация.** Цель – оценка риска развития преэклампсии у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, по результатам анализа за 2021 г. историй течения беременности и исходов родов 1 122 родоразрешенных женщин 3 групп: 52 беременных с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией; 302 беременных с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией; 768 беременных с подтвержденным SARS-CoV-2 и без преэклампсии. В группе пациенток с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией в 2,5 раза чаще преобладала хроническая артериальная гипертензия по сравнению с беременными с преэклампсией с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и в 10,4 раза – по сравнению с беременными без преэклампсии с подтвержденным SARS-CoV-2. Кроме того, вспомогательные репродуктивные технологии применялись чаще в 7,9 и 11,8 раз в группе беременных с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией, чем в двух других группах беременных соответственно.

Преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, родоразрешение путем кесарева сечения, асфиксия новорожденных чаще осложняли исходы родов в группах с преэклампсией.

**Ключевые слова:** преэклампсия, беременность, SARS-CoV-2, пандемия, коронавирусная инфекция

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

**Для цитирования:** Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Панкратов В. В., Иванников С. Е., Мордовина И. И., Козловская О. В., Шумков А. М., Гаджиева Д. М. SARS-CoV-2 – новый фактор риска развития преэклампсии // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 26–33. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-26-33.

Original article

## SARS-COV-2 IS A NEW RISK FACTOR FOR PREECLAMPSIA

Larisa D. Belotserkovtseva<sup>1</sup>, Lyudmila V. Kovalenko<sup>2</sup>, Valery V. Pankratov<sup>3</sup>, Sergey E. Ivannikov<sup>4</sup>,  
Inna I. Mordovina<sup>5</sup><sup>✉</sup>, Olga V. Kozlovskaya<sup>6</sup>, Andrey M. Shumkov<sup>7</sup>, Dzhamilya M. Gadzhieva<sup>8</sup>

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

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

<sup>6,7</sup>Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

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

<sup>2</sup>kovalenko\_lv@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

<sup>3</sup>docpankratov@mail.ru

<sup>4</sup>ivannikov\_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8292-1820>

<sup>5</sup>mordovina\_ii@surgu.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4415-7897>

<sup>6</sup>surgutokb@surgutokb.ru

<sup>7</sup>surgutokb@surgutokb.ru

<sup>8</sup>d.m.gadzhieva@gmail.com

**Abstract.** The study aims to assess the risks for preeclampsia progression in pregnant women with SARS-CoV-2 based on the study obtained in 2021, which included the pregnancy course and outcome of 1 122 women divided into three groups. The groups were as following: 52 pregnant women with positive SARS-CoV-2 and preeclampsia, 302 women with negative SARS-CoV-2 and preeclampsia, and 768 pregnant women with positive SARS-CoV-2 and without preeclampsia. Chronic arterial hypertension prevailed in women with positive SARS-CoV-2 and preeclampsia by 2.5 times in comparison with those with negative SARS-CoV-2 and preeclampsia, and by 10.4 times in comparison with those with positive SARS-CoV-2 and without preeclampsia. Assisted reproductive technologies were used for pregnant women with positive SARS-CoV-2 and preeclampsia 7.9 and 11.8 times more frequently than for other groups of women.

Women with preeclampsia suffered from premature birth, premature detachment of the placenta, cesarean delivery, and asphyxia of newborns at a higher rate.

**Keywords:** preeclampsia, pregnancy, SARS-CoV-2, pandemic, coronavirus infection

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

**For citation:** Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Pankratov V. V., Ivannikov S. E., Mordovina I. I., Kozlovskaya O. V., Shumkov A. M., Gadzhieva D. M. SARS-CoV-2 is a new risk factor for preeclampsia. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):26–33. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-26-33.

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) оказала значительное влияние на течение беременности и исходы для матери и новорожденного. Наблюдаемый рост материнской и перинатальной смертности во всем мире можно объяснить трудностями, с которыми сталкивались системы здравоохранения при адаптации к быстроменяющимся обстоятельствам во время пандемии, и неравенством в предоставлении услуг в зависимости от экономической ситуации в каждой стране.

Беременные женщины имеют большую восприимчивость к инфекционным заболеваниям. Это связано с изменениями в иммунной функции и физиологическим повышением метаболизма матери, что приводит к более сложному процессу восстановления и неблагоприятным исходам [1]. В частности, беременные женщины подвергаются повышенному риску тяжелых респираторных заболеваний, например, гриппа [2, 3]. Во время пандемии COVID-19 взаимосвязь между инфекцией коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и материнским здоровьем была изучена в ряде крупномасштабных когортных исследований и метаанализов. Эти исследования выявили очевидную связь между COVID-19 и преэклампсией, но в настоящее время неизвестно, является ли эта связь причинно-следственной [4–6].

Преэклампсия – это тяжелое мультисистемное патологическое состояние, возникающее во время беременности. Факторы риска развития преэклампсии хорошо документированы и включают гипертензию в предыдущей беременности, хроническую гипертензию, хронические заболевания почек, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, возраст матери  $\geq 40$  лет, ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, семейный анамнез преэклампсии, интергенетический интервал  $> 10$  лет, применение вспомогательных репродуктивных технологий [7–9].

На данный момент нет четкого подтверждения того, что беременные женщины подвергаются повышенному риску заражения инфекцией SARS-CoV-2, но факторы риска развития более тяжелого течения COVID-19 во время беременности аналогичны факторам у небеременных лиц (избыточный вес/ожирение, астма, хроническая гипертензия и т.д.) [10, 11]. То, что факторы риска преэклампсии и тяжелой формы

COVID-19 совпадают, подчеркивает возможность связи между этими двумя состояниями.

Исследование INTERCOVID показало, что женщины с избыточным весом до беременности, у которых впоследствии был диагностирован COVID-19, имели самый высокий риск преэклампсии/эклампсии (OR = 2,62; 95 % ДИ, 1,57–4,36), что говорит о том, что избыточный вес изменяет эффект воздействия COVID-19 [12].

Недавний метаанализ A. Conde-Agudelo и соавт. 11 исследований 756 661 женщин показал, что по сравнению с беременными женщинами без инфекции SARS-CoV-2 у беременных с этим заболеванием была повышена вероятность развития преэклампсии (объединенное скорректированное ОШ = 1,58, 95 % ДИ, 1,39–1,80;  $P < 0,0001$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Отмечено статистически значимое увеличение шансов преэклампсии с тяжелыми проявлениями в 7 исследованиях 11 019 женщин (ОШ = 1,76; 95 % ДИ 1,18–2,63;  $I^2 = 58\%$ ), эклампсии – в 3 исследованиях 407 519 женщин (ОШ = 1,97; 95 % ДИ 1,01–3,84;  $I^2 = 0\%$ ) и HELLP-синдрома – в одном исследовании 406 446 женщин (ОШ = 2,10; 95 % ДИ, 1,48–2,97) среди беременных с инфекцией SARS-CoV-2 по сравнению с неинфицированными беременными [6].

Исследованы механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 может вызвать такие системные осложнения, как повышенное артериальное давление (АД), поражение печени, тромбоцитопения, а также респираторное заболевание, типичное для COVID-19 [13]. Одна из теорий предполагает участие в этих осложнениях рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в конечном итоге приводит к расщеплению ангиотензина I ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ), превращая его в ангиотензин II. Ангиотензин II через ряд механизмов (мощное артериальное сужение сосудов, усиление почечной канальцевой реабсорбции натрия, секреции альдостерона и антидиуретических гормонов) приводит к повышению АД. АПФ2 уравнивает действия АПФ путем расщепления и гидролиза ангиотензина II, превращая его в ангиотензин 1–7, который является сосудорасширяющим средством [14].

Установлено, что SARS-CoV-2 проникает в клетки легких и других органов через рецептор АПФ2. Спайко-

вый белок S1 SARS-CoV-2 связывается с ферментативным доменом рецептора АПФ2 на поверхности клетки, что приводит к транслокации вируса в клетку [15]. Связывание вируса с АПФ2 вызывает пониженную регуляцию этого фермента и приводит к снижению конверсии ангиотензина II в ангиотензин 1–7, что позволяет ангиотензину II действовать относительно без сопротивления. В плаценте рецептор АПФ2 экспрессируется как в синцитиотрофобласте, так и в цитотрофобласте [16, 17], где играет важную роль в пролиферации трофобластов, ангиогенезе и регуляции АД во время беременности. Снижение регуляции АПФ2 в плаценте SARS-CoV-2 может привести к плацентарному окислительному стрессу и высвобождению антиангиогенных факторов, включая растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 (sFlt-1) [18], а также снижению проангиогенных факторов, приводящих к характерным проявлениям преэклампсии и HELLP-синдрома [19–25]. В одном исследовании показана потенциальная роль инфекции SARS-CoV-2 в преэклампсии путем оценки дифференциально экспрессированных генов из клинических и экспериментальных наборов данных. Было установлено, что инфекция SARS-CoV-2 повышает регуляцию sFlt-1 и эндоглина (оба из которых являются антиангиогенными факторами, вызывающими вазоконстрикцию), модуляторов оксида азота и молекул, связанных с протромбином [26]. Таким образом, существует несколько вероятных механизмов, с помощью которых инфекция SARS-CoV-2 может привести к развитию преэклампсии.

**Цель** – оценить риски развития преэклампсии и изучить ее течение у беременных, инфицированных SARS-CoV-2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 7674 историй течения беременности и исходов родов женщин, родоразрешенных в условиях БУ «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства» (СОКЦОМид) за 2021 г., в том числе 865 женщин с подтвержденным SARS-CoV-2 и 6809 женщин с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 во время беременности. Выделенные 1122 истории родов были разделены на 3 группы: 52 беременные с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией; 302 беременные с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2

и развившейся преэклампсией; 768 беременных с подтвержденным SARS-CoV-2 без преэклампсии. Критериями включения в группы с преэклампсией были повышение АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. и суточная протеинурия  $> 0,3$  г/л, впервые выявленные после 20-й недели беременности, а в группы с SARS-CoV-2 – лабораторное подтверждение методом ПЦР инфицирования SARS-CoV-2 во время беременности.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2021 для работы с электронными таблицами и IBM SPSS Statistics v.27. Для сравнения ассоциации исходов и факторов риска между группами исследования использовался показатель отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Если доверительный интервал не включал 1, т.е. оба значения границ выше или ниже 1, то делали вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходов родов, прошедших в СОКЦОМид с 2019 г. по июнь 2022 г., выявил тенденцию к увеличению встречаемости преэклампсии среди всех родоразрешенных пациенток, при этом развитие преэклампсии в 2022 г. vs 2019 г. составило: ОШ 1,369, 95% ДИ 1,150–1,631 (рис. 1).

У пациенток с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 статистически значимо чаще беременность протекала на фоне хронической – у 55 (6,36%) (ОШ = 1,81, 95% ДИ; 1,35–2,47) и гестационной гипертензии – у 88 (10,06%) женщин (ОШ = 1,30, 95% ДИ; 1,02–1,65) по сравнению с пациентками с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 – 244 (3,58%) и 570 (7,93%) женщин. В группе с подтвержденным SARS-CoV-2 в 1,68 раз чаще диагностировалась умеренная преэклампсия – у 40 (6,62%) против 241 (3,53%) женщин; в 2 раза чаще тяжелая преэклампсия – у 12 (1,39%) против 60 (0,88%) женщин по сравнению с неинфицированными SARS-CoV-2 беременными. Также в этой группе отмечена высокая частота экстремально ранних – 21 (2,43%), ранних – 33 (3,82%) и поздних преждевременных родов – 112 (12,94%). Антенатальная гибель плода в 2,38 раза чаще осложняла исходы родов в группе беременных с подтвержденным SARS-CoV-2 – у 9 (1,04%) женщин (табл. 1).

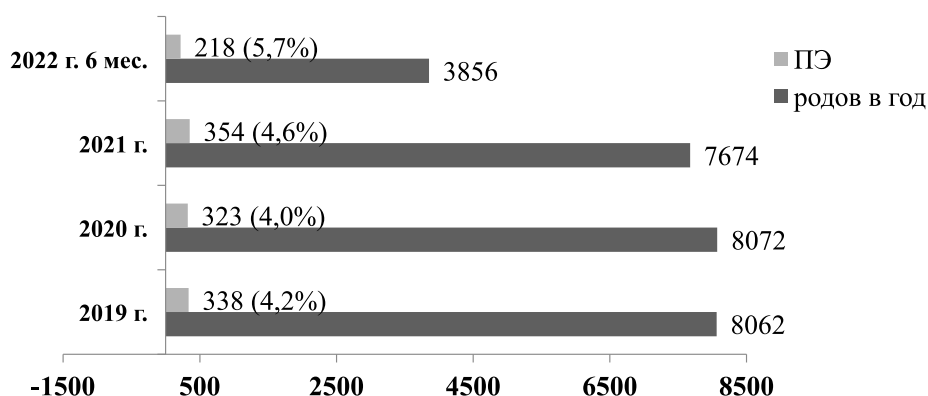


Рис. 1. Количество беременных с преэклампсией, родоразрешенных в Сургутском окружном клиническом центре охраны материнства и детства с 2019 по 2022 гг.

Примечание: составлено авторами на основании данных, полученных в исследовании.

**Сравнение исходов беременности у беременных  
с лабораторно подтвержденной и неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2**

Исходы	Беременные с подтвержденным SARS-CoV-2, n = 865 абс. (%)	Беременные с неподтвержденным SARS-CoV-2, n = 6 809 абс. (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)
Преждевременные роды 22–27 <sup>+6</sup>	21 (2,42)	25 (0,29)	6,75 (3,76–12,11)*
Преждевременные роды 28–33 <sup>+6</sup>	33 (3,82)	171 (2,51)	1,54 (1,05–2,25)*
Преждевременные роды 34–36 <sup>+6</sup>	112 (12,94)	206 (3,03)	4,77 (3,74–6,07)*
Срочные роды	681 (78,72)	6 266 (92,02)	0,32 (0,26–0,39)
Запоздалые роды	18 (2,08)	141 (2,11)	1,00 (0,61–1,65)
Кесарево сечение	285 (33,0)	2363 (34,7)	0,92 (0,79–1,10)
Хроническая артериальная гипертензия	55 (6,36)	244 (3,58)	1,81 (1,35–2,47)*
Гестационная гипертензия	88 (10,06)	540 (7,93)	1,30 (1,02–1,65)*
Преэклампсия умеренная	40 (6,62)	241 (3,53)	1,68 (1,96–2,37)*
Преэклампсия тяжелая	12 (1,39)	60 (0,88)	2,00 (1,07–3,74)*
Эклампсия	0	1 (0,3)	
Гестационный сахарный диабет	141 (16,30)	1 194 (17,53)	0,91 (0,75–1,10)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	8 (0,92)	61 (0,70)	1,03 (0,49–2,17)
Послеродовое кровотечение	25 (2,89)	134 (1,96)	1,48 (0,96–2,27)
Антенатальная гибель плода	9 (1,04)	30 (0,44)	2,38 (1,12–5,02)*

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании данных, полученных в исследовании.

Течение беременности у пациенток с развившейся преэклампсией на фоне подтвержденного SARS-CoV-2 чаще развивалось после 34 недель гестации по сравнению с пациентками с преэклампсией с непод-

твержденной инфекцией SARS-CoV-2 – у 40 (76,9%) и 181 (59,9%) пациентки (ОШ = 2,2, 95% ДИ, 1,1–4,4). По степени тяжести преэклампсии разницы между двумя этими группами выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

**Степень тяжести и срок манифестации преэклампсии у беременных  
с лабораторно подтвержденной и неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2**

	Беременные с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией, n = 52 абс. (%)	Беременные с неподтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией, n = 302 абс. (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)
Преэклампсия умеренная	40 (76,9)	241 (79,8)	0,8 (0,4–1,7)
Преэклампсия тяжелая	12 (23,1)	60 (19,9)	1,2 (0,6–2,4)
Эклампсия	0	1 (0,3)	
До 34 недель	12 (23,1)	121 (40,1)	0,4 (0,2–0,9)
После 34 недель	40 (76,9)	181 (59,9)	2,2 (1,1–4,4)*

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании данных, полученных в исследовании.

По оценке частоты встречаемости факторов риска развития преэклампсии, в группе пациенток с подтвержденным SARS-CoV-2 статистически значимо преобладала хроническая артериальная гипертензия – у 18 (34,6 %) пациенток по сравнению с группой пациенток с развившейся преэклампсией с неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 – у 52 (17,2 %) (ОШ = 2,5, 95 % ДИ, 1,3–4,8) и группой пациенток без преэклампсии с подтвержденным SARS-CoV-2 – у 37 (4,8 %) (ОШ = 10,4, 95 % ДИ, 5,4–20,2).

Кроме того, в группе беременных с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией беременность протекала на фоне применения вспомогательных репродуктивных технологий – у 12 (23,1 %) чаще, чем в двух других группах – у 11 (3,6 %) и 19 (2,5 %) беременных в 7,9 и 11,8 раз (табл. 3).

Тогда как по данным проспективного обсервационного исследования 2 184 пациенток, опубликованного в 2021 г., связь между развитием преэклампсии и инфицированием COVID-19 не зависит от каких-либо факторов риска и ранее существовавших состояний [12]. По остальным факторам риска между группами с развившейся преэклампсией вне зависимости от наличия SARS-CoV-2 различий выявлено не было. Но по сравнению с группой без преэклампсии и с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в группах с преэклампсией преобладали пациентки с ожирением, заболеваниями почек, хронической АГ, гестационным сахарным диабетом, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, многоплодием, анемией, применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Таблица 3

**Сравнение факторов риска развития преэклампсии у беременных с лабораторно подтвержденной и неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2**

Факторы риска	Беременные с подтвержденным SARS-CoV-2 и преэклампсией, n = 52 <sup>1</sup> абс. (%)	Беременные с неподтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией n = 302 <sup>2</sup> абс. (%)	Беременные с подтвержденным SARS-CoV-2 без преэклампсии n = 768 <sup>3</sup> абс. (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)
Первородящие	30 (57,7)	163 (53,9)	307 (39,9)	1,2 (0,6–2,1) <sup>1-2</sup> 2,0 (1,2–3,6) <sup>1-3*</sup> 1,8 (1,3–2,3) <sup>2-3*</sup>
Ожирение	25 (48,1)	146 (48,3)	116 (15,1)	1,0 (0,6–1,8) <sup>1-2</sup> 5,2 (2,9–9,3) <sup>1-3*</sup> 5,1 (3,9–6,9) <sup>2-3*</sup>
Хроническая артериальная гипертензия	18 (34,6)	52 (17,2)	37 (4,8)	2,5 (1,3–4,8) <sup>1-2*</sup> 10,4 (5,4–20,2) <sup>1-3*</sup> 4,1 (2,6–6,4) <sup>2-3*</sup>
Заболевания почек	9 (17,3)	110 (36,4)	60 (7,8)	0,4 (0,2–0,8) <sup>1-2</sup> 2,5 (1,5–2,3) <sup>1-3*</sup> 6,8 (4,8–9,6) <sup>2-3*</sup>
Гестационный сахарный диабет	10 (28,8)	80 (26,5)	35 (9,8)	0,7 (0,3–1,7) <sup>1-2</sup> 5,0 (2,3–10,8) <sup>1-3*</sup> 7,5 (4,9–11,5) <sup>2-3*</sup>
Заболевания сердечно-сосудистой системы	19 (36,5)	80 (26,5)	34 (4,4)	1,6 (0,9–2,9) <sup>1-2</sup> 12,4 (6,5–20,1) <sup>1-3*</sup> 7,8 (5,1–11,9) <sup>2-3*</sup>
Анемия	30 (57,7)	173 (57,3)	158 (20,6)	1,0 (0,6–1,8) <sup>1-2</sup> 5,3 (2,9–9,4) <sup>1-3*</sup> 5,2 (3,9–6,9) <sup>2-3*</sup>
Многоплодие	3 (5,8)	20 (6,6)	7 (0,9)	0,8 (0,2–3,2) <sup>1-2</sup> 6,7 (1,6–26,2) <sup>1-3*</sup> 7,7 (3,2–18,4) <sup>2-3*</sup>
Вспомогательные репродуктивные технологии	12 (23,1)	11 (3,6)	19 (2,5)	7,9 (3,3–19,2) <sup>1-2*</sup> 11,8 (5,4–26,0) <sup>1-3*</sup> 1,5 (0,7–3,2) <sup>2-3</sup>

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании данных, полученных в исследовании.

У пациенток с развившейся преэклампсией независимо от подтвержденной или неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 статистически значимо чаще диагностировались гемодинамические нарушения в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном кровотоке, чем у пациенток с подтвержденной SARS-CoV-2 без преэклампсии (табл. 4). Наличие та-

ких осложнений беременности, как преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, дистресс плода в группах с развившейся преэклампсией чаще требовали родоразрешения путем операции кесарева сечения, что согласуется с полученными данными многонационального когортного исследования INTERCOVID [27].

Таблица 4

**Осложнения беременности и родов у беременных с преэклампсией с лабораторно подтвержденной и неподтвержденной инфекцией SARS-CoV-2**

Исходы	Беременные с подтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией n = 52 <sup>1</sup> абс. (%)	Беременные с неподтвержденным SARS-CoV-2 и развившейся преэклампсией n = 302 <sup>2</sup> абс. (%)	Беременные с подтвержденным SARS-CoV-2 без преэклампсией n = 768 <sup>3</sup> абс. (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)
Гемодинамические нарушения	30 (57,7)	208 (68,9)	78 (10,2)	0,6 (0,3–1,1) <sup>1-2</sup> 12,1 (6,6–21,9) <sup>1-3*</sup> 19,6 (13,3–27,4) <sup>2-3*</sup>
Преждевременные роды	19 (36,5)	110 (36,4)	147 (19,1)	1,0 (0,5–1,8) <sup>1-2</sup> 2,4 (1,3–4,4) <sup>1-3*</sup> 2,4 (1,8–3,3) <sup>2-3*</sup>
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2 (3,8)	7 (2,3)	6 (0,8)	1,7 (0,3–8,3) <sup>1-2</sup> 5,0 (1,0–25,8) <sup>1-3*</sup> 3,0 (1,0–9,0) <sup>2-3*</sup>
Кесарево сечение	39 (75,0)	236 (78,1)	346 (45,1)	1,7 (0,3–8,3) <sup>1-2</sup> 5,0 (1,0–25,8) <sup>1-3*</sup> 3,0 (1,0–9,0) <sup>2-3*</sup>
Асфиксия новорожденных	5 (9,6)	11 (3,6)	37 (4,8)	1,7 (0,3–8,3) <sup>1-2</sup> 5,0 (1,0–25,8) <sup>1-3*</sup> 3,0 (1,0–9,0) <sup>2-3*</sup>
Аntenатальная гибель	0	2 (0,7)	9 (1,2)	2,1 (0,8–5,6) <sup>2-3</sup>
Послеродовые кровотечения	0	5 (1,7)	9 (1,2)	1,4 (0,5–4,3) <sup>2-3</sup>

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании полученных в исследовании данных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что SARS-CoV-2 во время беременности повышает риск развития преэклампсии, особенно среди женщин с хронической артериальной гипертензией и применявшим вспомогательные репродуктивные технологии.

Преэклампсия и SARS-CoV-2 как по отдельности, так и вместе связаны с неблагоприятными исходами для матери и плода.

Учитывая небольшую выборку пациенток, требуются дальнейшие исследования механизмов, лежащих

в основе связи между SARS-CoV-2 и преэклампсией, оценка рисков развития преэклампсии в зависимости от того, в каком триместре произошло инфицирование SARS-CoV-2, разработка эффективных мер по предотвращению развития преэклампсии или смягчению последствий перенесенной SARS-CoV-2 для матери и плода.

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

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



- Chen M., Zeng J., Liu X. et al. Changes in physiology and immune system during pregnancy and coronavirus infection: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;255:124–128.
- Vousden N., Bunch K., Knight M. et al. Incidence, risk factors and impact of seasonal influenza in pregnancy: A national cohort study. *PLoS One.* 2021;16(1):e0244986.
- Dawood F.S., Kittikraisak W., Patel A. et al. Incidence of influenza during pregnancy and association with pregnancy and perinatal outcomes in three middle-income countries: A multisite prospective longitudinal cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):97–106.
- Villar J., Ariff S., Gunier R.B. et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817–826.
- Di Mascio D., Khalil A., Saccone G. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107.
- Conde-Agudelo A., Romero R. SARS-COV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68–89.e3.
- Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010. 288 p.
- Committee opinion No. 638: First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e25–e27.
- Sotiriadis A., Hernandez-Andrade E., da Silva Costa F. et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):7–22.
- Torres-Torres J., Martinez-Portilla R.J., Espino-Y-Sosa S. et al. Comorbidity, poverty and social vulnerability as risk factors for mortality in pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection: Analysis of 13 062 positive pregnancies including 176 maternal deaths in Mexico. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(1):76–82.
- Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320.
- Papageorgiou A.T., Deruelle P., Gunier R.B. et al. Preeclampsia and COVID-19: Results from the INTERCOVID Prospective Longitudinal Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(3):289.e1–289.e17.
- Coronado-Arroyo J.C., Concepción-Zavaleta M.J., Zavaleta-Gutiérrez F. E. et al. Is COVID-19 a risk factor for severe preeclampsia? Hospital experience in a developing country. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:502–503.
- Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456–1474.
- Bhalla V., Blish C.A., South A.M. A historical perspective on ACE2 in the COVID-19 era. *J Hum Hypertens.* 2021;35(10):935–939.
- Cui D., Liu Y., Jiang X. et al. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophoblast and placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(2):248–256.
- Hecht J.L., Quade B., Deshpande V. et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2092–2103.
- Torres-Torres J., Espino-y-Sosa S., Poon L.C. et al. Increased levels of soluble fms-like tyrosine kinase-1 are associated with adverse outcome in pregnant women with COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(2):202–208.
- Todros T., Masturzo B., De Francia S. COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:330.
- Bloise E., Zhang J., Nakpu J. et al. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):298.e1–298.e8.

- Chen M., Zeng J., Liu X. et al. Changes in physiology and immune system during pregnancy and coronavirus infection: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;255:124–128.
- Vousden N., Bunch K., Knight M. et al. Incidence, risk factors and impact of seasonal influenza in pregnancy: A national cohort study. *PLoS One.* 2021;16(1):e0244986.
- Dawood F.S., Kittikraisak W., Patel A. et al. Incidence of influenza during pregnancy and association with pregnancy and perinatal outcomes in three middle-income countries: A multisite prospective longitudinal cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):97–106.
- Villar J., Ariff S., Gunier R.B. et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817–826.
- Di Mascio D., Khalil A., Saccone G. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107.
- Conde-Agudelo A., Romero R. SARS-COV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68–89.e3.
- Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010. 288 p.
- Committee opinion No. 638: First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e25–e27.
- Sotiriadis A., Hernandez-Andrade E., da Silva Costa F. et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):7–22.
- Torres-Torres J., Martinez-Portilla R.J., Espino-Y-Sosa S. et al. Comorbidity, poverty and social vulnerability as risk factors for mortality in pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection: Analysis of 13 062 positive pregnancies including 176 maternal deaths in Mexico. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(1):76–82.
- Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320.
- Papageorgiou A.T., Deruelle P., Gunier R.B. et al. Preeclampsia and COVID-19: Results from the INTERCOVID Prospective Longitudinal Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(3):289.e1–289.e17.
- Coronado-Arroyo J.C., Concepción-Zavaleta M.J., Zavaleta-Gutiérrez F. E. et al. Is COVID-19 a risk factor for severe preeclampsia? Hospital experience in a developing country. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:502–503.
- Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456–1474.
- Bhalla V., Blish C.A., South A.M. A historical perspective on ACE2 in the COVID-19 era. *J Hum Hypertens.* 2021;35(10):935–939.
- Cui D., Liu Y., Jiang X. et al. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophoblast and placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(2):248–256.
- Hecht J.L., Quade B., Deshpande V. et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2092–2103.
- Torres-Torres J., Espino-y-Sosa S., Poon L.C. et al. Increased levels of soluble fms-like tyrosine kinase-1 are associated with adverse outcome in pregnant women with COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(2):202–208.
- Todros T., Masturzo B., De Francia S. COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:330.
- Bloise E., Zhang J., Nakpu J. et al. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):298.e1–298.e8.

21. Ouyang Y., Bagalkot T., Fitzgerald W. et al. Term human placental trophoblasts express SARS-CoV-2 entry factors ACE2, TMPRSS2, and Furin. *mSphere*. 2021;6(2):e00250-21.
22. Taglauer E., Benarroch Y., Rop K. et al. Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. *Placenta*. 2020;100:69–74.
23. Argueta L. B., Lacko L. A., Bram Y. et al. SARS-CoV-2 infects syncytiotrophoblast and activates inflammatory responses in the placenta. *bioRxiv*. 2021. DOI 10.1101/2021.06.01.446676.
24. Verma S., Joshi C. S., Silverstein R. B. et al. SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system. *Med*. 2021;2(5):575–590.e5.
25. Rana S., Lemoine E., Granger J. P. et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–1112.
26. Beys-da-Silva W. O., da Rosa R. L., Santi L. et al. The risk of COVID-19 for pregnant women: Evidences of molecular alterations associated with preeclampsia in SARS-CoV-2 infection. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(3):165999.
27. Giuliani F., Oros D., Gunier R. B. et al. Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: Results from the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(3):488.e1–488.e17.
21. Ouyang Y., Bagalkot T., Fitzgerald W. et al. Term human placental trophoblasts express SARS-CoV-2 entry factors ACE2, TMPRSS2, and Furin. *mSphere*. 2021;6(2):e00250-21.
22. Taglauer E., Benarroch Y., Rop K. et al. Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. *Placenta*. 2020;100:69–74.
23. Argueta L. B., Lacko L. A., Bram Y. et al. SARS-CoV-2 infects syncytiotrophoblast and activates inflammatory responses in the placenta. *bioRxiv*. 2021. DOI 10.1101/2021.06.01.446676.
24. Verma S., Joshi C. S., Silverstein R. B. et al. SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system. *Med*. 2021;2(5):575–590.e5.
25. Rana S., Lemoine E., Granger J. P. et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–1112.
26. Beys-da-Silva W. O., da Rosa R. L., Santi L. et al. The risk of COVID-19 for pregnant women: Evidences of molecular alterations associated with preeclampsia in SARS-CoV-2 infection. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(3):165999.
27. Giuliani F., Oros D., Gunier R. B. et al. Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: Results from the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(3):488.e1–488.e17.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

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

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

**В. В. Панкратов** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по родовспоможению и гинекологии.

**С. Е. Иванников** – кандидат медицинских наук, доцент.

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

**О. В. Козловская** – заведующая инфекционным отделением.

**А. М. Шумков** – врач-анестезиолог-реаниматолог.

**Д. М. Гаджиева** – ординатор.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

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

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

**V. V. Pankratov** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Deputy Chief Medical Officer for Obstetrics and Gynaecology.

**S. E. Ivannikov** – Candidate of Sciences (Medicine), Docent.

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

**O. V. Kozlovskaya** – Head of the Department of Infectious Disease.

**A. M. Shumkov** – Anesthesiologist-Resuscitator.

**D. M. Gadzhieva** – Medical Resident.

# ФАКТОРЫ РИСКА, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК С РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ И ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Ирина Алексеевна Кудринских<sup>1,2,3</sup>, Лариса Дмитриевна Белоцерковцева<sup>2</sup>,  
Инна Игоревна Мордовина<sup>3</sup>

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

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

<sup>1</sup>irischka-kudrs@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4396-4606>

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

<sup>3</sup>mordovina\_ii@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4415-7897>

**Аннотация.** Цель – оценка факторов риска осложненного течения беременностей по ретроспективному анализу 510 историй болезни за период 2014–2021 гг. и случаев родоразрешения в Сургутском окружном клиническом центре охраны материнства и детства с многоплодной и одноплодной беременностью, осложненной и неосложненной ранней преэклампсией. Установлено, что развитию преэклампсии при одноплодной беременности могут способствовать хроническая артериальная гипертензия, избыточная масса тела, гипотиреоз, преэклампсия в анамнезе, а ее манифестация сопровождается худшими неонатальными исходами и более выраженными проявлениями полиорганной недостаточности. При многоплодной беременности значимым фактором риска преэклампсии явилось использование вспомогательных репродуктивных технологий, но течение патологического процесса протекало в виде умеренных форм ранней преэклампсии и не было сопряжено с неблагоприятными перинатальными исходами.

**Ключевые слова:** преэклампсия, многоплодная беременность, гипертензия

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

**Для цитирования:** Кудринских И. А., Белоцерковцева Л. Д., Мордовина И. И. Факторы риска, особенности течения беременности и исходы у пациенток с ранней преэклампсией при многоплодной и одноплодной беременности // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 34–44. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-34-44.

## Original article

## RISK FACTORS FOR AND FEATURES OF MULTIPLE AND SINGLETON PREGNANCY COURSE AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH EARLY PREECLAMPSIA

Irina A. Kudrinskikh<sup>1,2,3</sup>, Larisa D. Belotserkovtseva<sup>2</sup>, Inna I. Mordovina<sup>3</sup>

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

<sup>1,2</sup>Surgut District Clinical Center for Maternal and Child Health, Surgut, Russia

<sup>1</sup>irischka-kudrs@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4396-4606>

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

<sup>3</sup>mordovina\_ii@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4415-7897>

**Abstract.** The study aims to evaluate risk factors for complicated pregnancy courses based on the retrospective analysis of 510 anamneses from 2014 to 2021, as well as singleton and multiple pregnancies outcomes with and without preeclampsia registered in the Surgut District Clinical Center for Maternal and Child Health. The study states that chronic arterial hypertension, obesity, hypothyroidism, and preeclampsia in anamnesis may result in preeclampsia in singleton pregnancy, while its manifestation is associated with the worst neonatal outcomes and a more apparent multiple organ dysfunction syndrome. In multiple pregnancy, assisted reproductive techniques were a significant risk factor for preeclampsia. However, the pathological process demonstrated a moderate type of early preeclampsia and was not associated with unfavorable perinatal outcomes.

**Keywords:** preeclampsia, multiple pregnancy, hypertension**Code:** 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.**For citation:** Kudrinskikh I.A., Belotserkovtseva L.D., Mordovina I.I. Risk factors for and features of multiple and singleton pregnancy course and outcomes in patients with early preeclampsia. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2023;16(2):34–44. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-34-44.

## ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ), мультисистемный синдром, регистрируемый в мировой практике в 3–4 раза чаще при многоплодии [1, 2]. Согласно статистике Сургутского центра охраны материнства и детства, среди пациенток, родоразрешенных за последние 10 лет, частота преэклампсии при многоплодной беременности отмечалась в 5 раз чаще. Ранняя манифестация данной патологии в несколько раз повышает риск материнской и перинатальной смертности и заболеваемости [3]. В отношении многоплодия до сих пор ведется много споров об отнесении данного состояния к нормальной гестации, но большинство акушеров-гинекологов признают такую беременность патологической, так как при многоплодии частота преждевременных родов в 7 раз выше, чем при одноплодной беременности, материнская смертность – в 2,5 раза выше, перинатальные потери – в 9–11 раз [4, 5]. Причина повышенного риска гипертензивных расстройств при многоплодной беременности остается неясной, но существует гипотеза, что данное осложнение беременности связано с более высокой массой плаценты и выраженным иммунным ответом [6–10]. Обсуждаются вопросы и поддерживается мнение, что при совместном возникновении этих синдромов перинатальные осложнения и преэклампсия имеет более раннее начало и тяжелое течение [2, 11]. Однако в литературе стали появляться противоречивые данные, говорящие о том, что исходы для плодов при многоплодной беременности и ранней преэклампсии лучше, чем при одноплодии [12–14]. Предполагается, что гипертензивные расстройства во время многоплодной беременности – это физиологический путь обеспечения жизнеспособности двух и более плодов, хотя возможен и другой, более гетерогенный механизм развития гипертензии [15].

**Цель** – оценить факторы риска осложненного течения беременности и ее исходы при развитии ранней преэклампсии у пациенток с многоплодной беременностью в сравнении с одноплодием.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом ретроспективного анализа исследованы 510 случаев родоразрешения в Сургутском окружном клиническом центре охраны материнства и детства за период 2014–2021 гг. Критерием включения стали пациентки с многоплодной и одноплодной беременностью и ранней преэклампсией и без преэклампсии. Все случаи были разделены на 4 группы: 1 (основная) – пациентки с многоплодной беременностью и ранней преэклампсией ( $n = 63$ ); 2 – пациентки с многоплодной беременностью, родоразрешенные после 34 недель гестации и не имевшие преэклампсии ( $n = 190$ ); 3 – пациентки с одноплодием и ранней пре-

эклампсией ( $n = 104$ ); 4 – пациентки с одноплодием, родоразрешенные в доношенном сроке и не имевшие преэклампсии ( $n = 153$ ). Проведена оценка течения периода новорожденности детей данных пациенток, которые также были разделены на 4 группы: 1 (основная) – дети, рожденные от пациенток с многоплодной беременностью и ранней преэклампсией ( $n = 126$ ); 2 – дети, рожденные от пациенток с многоплодной беременностью, родоразрешенные после 34 недель гестации и не имевшие преэклампсии ( $n = 380$ ); 3 – дети, рожденные от пациенток с одноплодием и ранней преэклампсией ( $n = 104$ ), 4 – дети, рожденные от пациенток с одноплодием, родоразрешенные в доношенном сроке и не имевшие преэклампсии ( $n = 153$ ).

Статистический анализ данных проводился с использованием IBM SPSS Statistics v. 27. Характер распределения количественных данных оценивали с помощью критерия критерия Колмогорова – Смирнова (число исследуемых  $> 50$ ), а также показателей асимметрии и эксцесса. Количественные данные представлены при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Сравнение 2 независимых групп по количественному признаку проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна – Уитни.

При сравнении 3 и более выборок по количественным признакам использовался критерий Краскела – Уоллиса. Сравнение номинальных данных двух независимых групп проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом числе наблюдений хотя бы в одной ячейке менее 10, но более 5 рассчитывали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Если число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, то для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Мера связи двух независимых групп оценивалась с помощью коэффициента Крамера (V) {0;1}, при значении коэффициента  $< 0,1$  силу взаимосвязи считали несущественной, при  $0,1 - < 0,2$  – слабой, при  $0,2 - < 0,4$  – средней, при  $0,4 - < 0,6$  – относительно сильной, при  $0,6 - < 0,8$  – сильной, при  $0,8 - 1,0$  – очень сильной. Для определения размера эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов/odds ratio (ОШ/OR) с 95 %-м доверительным интервалом (95 % ДИ) (в ретроспективных исследованиях).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток исследуемых групп и длительность проживания в условиях, приравненных к Крайнему Северу, не имели статистически значимых различий (табл. 1).

Возраст и длительность проживания на территории, приравненной к Крайнему Северу

Критерий Me (Q1; Q3)	Группа 1 (n = 63)	Группа 2 (n = 190)	Группа 3 (n = 104)	Группа 4 (n = 153)	p
Возраст, лет	31,0 (28,0; 35,0)	31,0 (28,0; 35,0)	34,0 (28,5; 36,0)	32,0 (28,0; 35,0)	0,154
Длительность проживания на Севере, лет	13,0 (6,5; 29,5)	21,0 (7,0; 31,0)	23,5 (10,0; 32,0)	21,0 (9,0; 30,0)	0,104

Примечание: составлено авторами на основании полученных в исследовании данных.

Анализ клинических данных и анамнеза при постановке на учет выявил, что статистически чаще беременность наступала с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в группе многоплодных беременностей, осложненных ранней преэ-

клампсией ( $p < 0,001$ ,  $V = 0,207$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,002$ ), а хроническая гипертензия, повторные роды, преэклампсия в анамнезе являются значимым фактором риска ранней преэклампсии в группе с одноплодной беременностью ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Наиболее значимые клинико-анамнестические данные как факторы риска развития ранней преэклампсии

Критерий	Группа 1 (n = 63) абс. (%)	Группа 2 (n = 190) абс. (%)	Группа 3 (n = 104) абс. (%)	Группа 4 (n = 153) абс. (%)	p	V	OR 95 % ДИ
Гестационный сахарный диабет	7 (11,3)	26 (13,7)	19 (18,3)	28 (18,3)	0,425	0,074	1,788 [0,706–4,530] <sup>1-3</sup>
Гипотиреоз	3 (4,8)	17 (8,9)	17 (16,3)	27 (17,6)	0,013	0,145	3,908 [1,097–13,926] <sup>1-3*</sup>
Хроническая артериальная гипертензия	6 (9,5)	7 (3,7)	28 (26,9)	4 (2,6)	$< 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$	0,337	3,500 [1,359–9,016] <sup>1-3*</sup>
Паритет (повторнородящие)	16 (25,4)	0	65 (62,5)	71 (46,4)	$< 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$	0,211	6,332 [3,133–12,748] <sup>1-3*</sup>
Вспомогательные репродуктивные технологии	24 (38,1)	52 (27,4)	10 (9,6)	29 (20,1)	$< 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,002$	0,207	5,785 [2,513–13,224] <sup>1-3*</sup>
Преэклампсия в анамнезе	0	0	19 (18,3)	0	$< 0,001$	0,370*	

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании полученных в исследовании данных.

Среднее артериальное давление в I триместре при постановке на диспансерный учет статистически значимо выше было в группе с одноплодной беременностью и преэклампсией ( $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,001$ ) (рис. 1).

В группе с одноплодной беременностью и ранней преэклампсией статистически значимо чаще встречались женщины с избыточной массой тела. Именно в этой группе отмечался более высокий индекс массы тела ( $p = 0,027$ ) (рис. 2).

Анализ данных маркеров биохимического скрининга выявил, что в I триместре уровень плазменного альбумина, ассоциированного с беременностью (РАР-Ра), был статистически значимо ниже в группе 3 пациенток с одноплодной беременностью, у которых в последующем развилась преэклампсия ( $p < 0,001$ ), в то время как показатель пульсационного индекса маточных артерий в I триместре был статистически значимо выше (табл. 3).

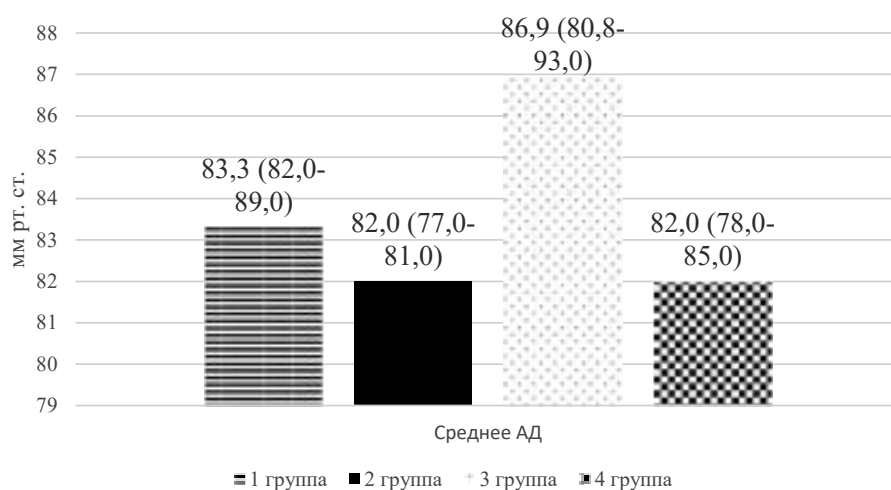


Рис. 1. Среднее артериальное давление в I триместре, Ме (Q1; Q3).

Примечание: составлено авторами на основании полученных в исследовании данных.

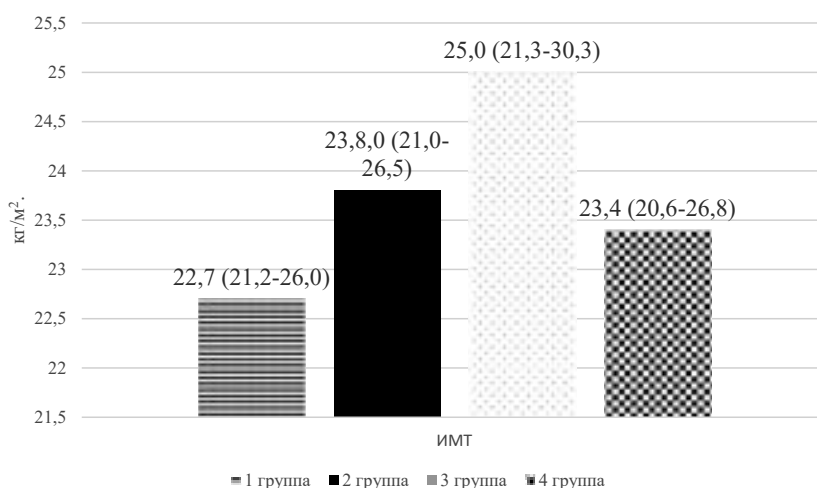


Рис. 2. Индекс массы тела до беременности, Ме (Q1; Q3).

Примечание: составлено авторами на основании полученных в исследовании данных.

Таблица 3

**Характеристика маркеров пренатального скрининга  
у пациенток с ранней преэклампсией и без нее в I триместре**

Критерий Ме (Q1; Q3)	Группа 1 (n = 63)	Группа 2 (n = 190)	Группа 3 (n = 104)	Группа 4 (n = 153)	p
ХГЧ, МоМ	0,9 (0,7; 1,4)	1,2 (0,8; 1,7)	1,1 (0,7; 1,6)	1,1 (0,8; 1,7)	0,281
PAPP-a, МоМ	1,3 (0,8; 1,8)	1,4 (1,0; 1,8)	0,8 (0,5; 1,2)	1,1 (0,9; 1,5)	< 0,001* p <sub>1-3</sub> = 0,001* p <sub>2-3</sub> < 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,002* p <sub>3-4</sub> < 0,001*
Пульсационный индекс маточных артерий	1,0 (0,6; 1,5)	1,5 (1,2; 1,8)	1,8 (1,4; 2,1)	1,6 (1,3; 2,0)	< 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,003* p <sub>1-3</sub> < 0,001* p <sub>2-4</sub> < 0,001* p <sub>2-3</sub> < 0,001* p <sub>2-4</sub> = 0,012

Примечание: ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; PAPP-a (Pregnancy-associated Plasma Protein-A) – ассоциированные с беременностью протеины плазмы А; МоМ (multiple of median) – кратное медианы; \* – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании полученных в исследовании данных.

Согласно данным последних лет, все чаще появляются сведения о непосредственном влиянии средовых и генетических факторов на развитие преэклампсии. При этом были обнаружены некоторые многообещающие гены-кандидаты, которые отвечают за иммунные и сосудистые реакции, состояние свертывающей системы, фолатный цикл, систему детоксикации. Тем не менее, исследователи сталкиваются с постоянными проблемами, связанными с воспроизведением этих генетических ассоциаций в разных популяциях и выполнением функциональной валидации идентифицированных генетических вариантов

для определения их причинной связи с преэклампсией [16–19].

На данном этапе нашего исследования предпринята попытка оценить роль полиморфизма генов, ассоциированных с системой гемостаза и фолатного цикла в прогнозе развития преэклампсии у беременных при одноплодии и многоплодии (табл. 4). Согласно анализу полученных данных, не было выявлено связи преэклампсии при многоплодной и одноплодной беременности с однонуклеотидными полиморфизмами генов, ассоциированными с системой гемостаза и фолатного цикла.

Таблица 4

**Данные однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с системой гемостаза и фолатного цикла**

Критерий	Группа 1 (n = 63) абс. (%)	Группа 2 (n = 190) абс. (%)	Группа 3 (n = 104) абс. (%)	Группа 4 (n = 153) абс. (%)	p
F7: 10976 G > A					
G/G	11 (12,2)	21 (23,3)	24 (26,7)	34 (37,8)	0,406
G/A	3 (8,6)	10 (28,6)	5 (14,3)	17 (48,6)	
A/A	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	
F13A1: 103G > T					
G/G	6 (8,3)	23 (31,9)	17 (23,6)	26 (36,1)	0,229
G/T	8 (17,4)	7 (15,2)	11 (23,9)	20 (43,5)	
T/T	0 (0,0)	1 (12,5)	2 (25,0)	5 (62,5)	
FGB: -455G > A					
G/G	8 (12,1)	15 (22,7)	14 (21,2)	29 (43,9)	0,868
G/A	6 (11,8)	13 (25,5)	13 (25,5)	19 (37,3)	
A/A	0 (0,0)	3 (33,3)	3 (33,3)	3 (33,3)	
ITGA2: 807C > T					
C/C	3 (6,7)	10 (22,2)	14 (31,1)	18 (40,0)	0,527
C/T	8 (12,9)	15 (24,2)	11 (17,7)	28 (45,2)	
T/T	3 (15,8)	6 (31,6)	5 (26,3)	5 (26,3)	
ITGB3: 1565T > C					
T/T	7 (7,9)	22 (24,7)	24 (27,0)	36 (40,4)	0,461
T/C	7 (20,0)	8 (22,9)	6 (17,1)	14 (40,0)	
C/C	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	
SERPINE1 (PAI1): -675_5G > 4G					
5G/5G	3 (12,5)	5 (20,8)	5 (20,8)	11 (45,8)	0,804
5G/4G	8 (12,1)	18 (27,3)	13 (19,7)	27 (40,9)	
4G/4G	3 (8,3)	8 (22,2)	12 (33,3)	13 (36,1)	
C/C	11 (17,7)	13 (21,0)	17 (27,4)	21 (33,9)	0,052
C/T	3 (5,8)	14 (26,9)	13 (25,0)	22 (42,3)	
T/T	0 (0,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	8 (80,0)	

Критерий	Группа 1 (n = 63) абс. (%)	Группа 2 (n = 190) абс. (%)	Группа 3 (n = 104) абс. (%)	Группа 4 (n = 153) абс. (%)	p
MTHFR: 1298A > C					
A/A	4 (7,1)	14 (25,0)	15 (26,8)	23 (41,1)	0,910
A/C	8 (14,0)	13 (22,8)	14 (24,6)	22 (38,6)	
C/C	2 (14,3)	2 (14,3)	4 (28,6)	6 (42,9)	
MTRR: 66A > G					
A/A	4 (15,4)	4 (15,4)	7 (26,9)	11 (42,3)	0,634
A/G	8 (12,5)	13 (20,3)	16 (25,0)	27 (42,2)	
G/G	2 (5,4)	12 (32,4)	10 (27,0)	13 (35,1)	
MTR: 2756A > G					
A/A	8 (10,0)	18 (22,5)	21 (26,3)	33 (41,3)	0,986
A/G	6 (13,6)	10 (22,7)	11 (25,0)	17 (28,6)	
G/G	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	

Примечание: составлено авторами на основании полученных в исследовании данных.

Анализ течения преэклампсии при многоплодной и одноплодной беременности выявил более высокую частоту встречаемости тяжелой степени

преэклампсии при одноплодной беременности – 37 (35,6%) случаев;  $p < 0,001$  (табл. 5).

Таблица 5

#### Течение преэклампсии при многоплодной и одноплодной беременностях

Критерий	Группа 1 (n = 63) абс. (%)	Группа 3 (n = 104) абс. (%)	p	V	OR 95% ДИ
Тяжелая преэклампсия, степень	14 (22,2)	37 (35,6)	0,069	0,141	1,933 [0,944–3,959]
Отеки	41 (65,1)	74 (71,8)	$< 0,001$	0,412*	1,324 [0,678–2,586]
Эпигастральная боль	3 (4,8)	7 (6,7)	0,627	0,038	1,410 [0,351–5,667]
Неврологическая симптоматика	7 (11,1)	33 (31,7)	0,012	0,201*	3,054 [1,247–7,482]*
Асцит	1 (1,6)	4 (3,8)	0,444	0,060	2,320 [0,253–21,256]
Изменения на глазном дне	11 (17,5)	28 (26,9)	$< 0,001$	0,705*	1,742 [0,797–3,805]
Вазоспазм	3 (4,8)	10 (9,6)	0,292	0,082	2,021 [0,534–7,654]
Артериоспазм	3 (4,8)	6 (5,8)	0,835	0,016	1,163 [0,280–4,831]
Отек сетчатки	5 (7,9)	12 (11,5)	0,495	0,053	1,461 [0,489–4,366]

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании полученных в исследовании данных.



При одноплодной беременности преэклампсия проявлялась более ранней манифестацией патологического процесса и родоразрешением в 32 нед. + 5 дней (30 нед. + 6 дней – 34 нед. + 1 день), против 33 нед. + 2 дня (32 нед. + 0 дней – 34 нед. + 5 дней) при многоплодной беременности. При одноплодной бере-

менности и преэклампсии статистически чаще выявлялась неврологическая симптоматика – 33 (31,7%) случая;  $p < 0,001$  (табл. 5), более высокие цифры артериального давления, гемоглобина, гематокрита ( $p < 0,001$ ) (табл. 6).

Таблица 6

**Данные клинико-лабораторных показателей у пациенток с преэклампсией при многоплодной и одноплодной беременности**

Критерий Me (Q1; Q3)	Группа 1 (n = 63)	Группа 3 (n = 104)	p
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	130,0 (125,0; 140,0)	145,0 (135,0; 160,0)	$< 0,001^*$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	90,0 (80,0; 90,0)	90,0 (80,0; 100,0)	0,007*
Алт Ед/л	19,0 (11,0; 30,0)	20,0 (13,0; 31,0)	0,410
Аст Ед/л	28,0 (20,0; 44,0)	22,0 (16,0; 33,0)	0,018
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	3,6 (3,3; 3,9)	3,8 (3,5; 4,2)	0,032
Гемоглобин, г/л	102,0 (94,5; 110,5)	113,0 (101,5; 124,0)	$< 0,001^*$
Гематокрит, %	31,0 (29,0; 33,5)	33,0 (30,0; 36,5)	0,003*
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	8,7 (6,9; 11,4)	9,7 (8,1; 11,6)	0,084
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	177,0 (152,5; 224,5)	170,0 (142,0; 218,5)	0,497
Билирубин, мкмоль/л	7,1 (5,3; 12,1)	5,7 (4,2; 8,3)	0,007*
Общий белок, г/л	52,0 (49,0; 57,5)	52,0 (49,0; 58,0)	0,941
Гаптоглобин, г/л	0,4 (0,1; 0,9)	0,5 (0,2; 0,8)	0,733
Лактатдегидрогеназа, МЕ	273,0 (193,0; 325,0)	213,5 (177,0; 285,0)	0,186
Креатинин, мкмоль/л	67,0 (58,0; 78,0)	65,0 (55,0; 78,0)	0,659
Мочевая кислота, мкмоль/л	4,3 (3,1; 5,0)	4,5 (3,7; 6,2)	0,055
Глюкоза, ммоль/л	4,6 (4,1; 5,4)	4,9 (4,2; 5,8)	0,220
P/C ratio	35,0 (5,6; 74,0)	39,7 (14,5; 90,1)	0,410

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании полученных в исследовании данных.

Оценивая состояния новорожденных, более неблагоприятные исходы связаны с возникновением ранней преэклампсии в группе с одноплодной бере-

менностью по сравнению с многоплодной, включая более низкий вес при рождении – 1 570,0 г (1 150,0; 1 985,0) (табл. 7).

Таблица 7

**Вес новорожденных при многоплодной и одноплодной беременности**

Критерий Me (Q1; Q3)	Группа 1 (n = 126)		Группа 2 (n = 380)		Группа 3 (n = 104)	Группа 4 (n = 153)	p
Вес	2 000,0 (1 635,0; 2 287,0)	1 950,0 (1 575,0; 2 310,0)	2 440,0 (2 050,0; 2 790,0)	2 445,0 (2 020,0; 2 730,0)	1 570,0 (1 150,0; 1 985,0)	3 440,0 (3 120,0; 3 700,0)	$< 0,001^{1-3^*}$

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании полученных в исследовании данных.

В группе с ранней преэклампсией и одноплодной беременностью по отношению к группе с многоплодием встречались статистически чаще: признаки асфиксии – 34 (31,7%) случая; тяжелое состояние новорожденных – 65 (63,1%); вес ниже 10 перцен-

тиля – 37 (35,6%); респираторный дистресс синдром (при одинаковом уровне профилактики РДС дексаметазоном) – 63 (60,6%); неонатальная гипогликемия – 33 (31,3%); внутрижелудочковые кровоизлияния – 3 (2,9%) случая ( $p < 0,001$ ) (табл. 8).

## Неонатальные исходы

Критерий	Группа 1 (n = 126) абс. (%)	Группа 2 (n = 380) абс. (%)	Группа 3 (n = 104) абс. (%)	Группа 4 (n = 153) абс. (%)	p	V
Курс глюкокортикоидов с целью профилактики РДС	88 (69,8)	60 (15,8)	72 (69,2)	0 (0,0)	$< 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	0,548*
Апгар < 7 на 1-й минуте	26 (20,6)	28 (7,4)	34 (33,7)	5 (3,3)	$< 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	0,307*
Апгар < 7 на 5-й минуте	5 (4,0)	8 (2,1)	15 (14,7)	1 (0,7)	$< 0,001$ $p_{1-3} = 0,048$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	0,229*
Аntenatalная гибель плодов	6 (4,8)	6 (1,6)	1 (1,0)	0 (0,0)	0,103	0,099
Госпитализация в ОРИТН	120 (95,2)	146 (38,4)	47 (100,0)	6 (4,0)	$< 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	0,570*
Степень тяжести при рождении – тяжелая	47 (37,3)	61 (16,1)	65 (63,1)	5 (3,3)	$< 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	0,487*
Гипотрофия при рождении (< 10 перцентиля)	33 (26,1)	62 (16,3)	37 (35,6)	0 (0,0)	$< 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	0,303*
Признаки внутриутробного инфицирования	4 (3,2)	34 (8,9)	5 (4,8)	1 (0,7)	0,001 $p_{2-4} = 0,003$	0,145
Апноэ	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,7)	0,370	0,064
Внутриутробная гипоксия	4 (3,2)	8 (2,1)	5 (4,)	3 (2,0)	0,427	0,061
Респираторный дистресс-синдром	30 (23,8)	40 (10,5)	63 (60,)	4 (2,6)	$< 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,016$ $p_{3-4} < 0,001$	0,572*
Ретинопатия	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	0,005	0,129
Неонатальная гипогликемия	2 (1,6)	5 (1,3)	33 (31,3)	1 (0,7)	$< 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	0,333*
Внутрижелудочковые кровоизлияния	0 (0,0)	1 (0,3)	3 (2,9)	0 (0,0)	$< 0,001$ $p_{1-3} = 0,031$ $p_{2-3} = 0,006$ $p_{3-4} = 0,018$	0,280*
Ранняя неонатальная гибель	2 (1,6)	0 (0,0)	5 (4,8)	0 (0,0)	0,002	0,147*

Примечание: ОРИТН – отдел реанимации и интенсивной терапии; \* – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании полученных в исследовании данных.

При оценке кислотно-основного состояния как индикатора метаболических процессов в организме и активности ферментных систем на момент рождения в группе с ранней преэклампсией, развившейся на фоне одноплодной беременности, выявлено более

низкое статистически значимое парциальное насыщение кислородом крови новорожденных как на момент родов (табл. 9), так и в конце первых суток жизни ребенка (табл. 10).

Таблица 9

Кислотно-основное состояние у новорожденных на момент родов

Критерий Ме (Q1; Q3)	Группа 1 (n = 126)	Группа 2 (n = 380)	Группа 3 (n = 104)	Группа 4 (n = 153)	p
pH	7,3 (7,3; 7,4)	7,3 (7,3; 7,3)	7,2 (7,1; 7,3)	7,3 (7,3; 7,4)	0,001* p <sub>1-3</sub> < 0,001* p <sub>2-3</sub> = 0,012* p <sub>3-4</sub> = 0,018*
pO <sub>2</sub>	27,8 (21,2; 37,1)	30,1 (22,4; 38,2)	22,3 (17,1; 29,5)	26,1 (22,6; 27,7)	0,003* p <sub>1-3</sub> = 0,012* p <sub>2-3</sub> = 0,030*
pCO <sub>2</sub>	41,6 (34,9; 46,8)	40,4 (36,6; 45,2)	49,0 (42,2; 55,2)	45,0 (40,8; 54,0)	< 0,001* p <sub>1-3</sub> < 0,001* p <sub>2-3</sub> < 0,001*
SBE	-4,0 (-5,1; -2,1)	-4,6 (-6,1; -3,5)	-4,6 (-6,3; -2,8)	-4,0 (-4,4; -2,3)	0,129
Лактат	2,8 (2,3; 3,4)	2,6 (2,1; 3,3)	3,2 (2,4; 4,7)	3,9 (2,8; 6,1)	< 0,001* p <sub>1-4</sub> < 0,001* p <sub>2-3</sub> < 0,001* p <sub>2-4</sub> < 0,001* p <sub>3-4</sub> = 0,012*
Глюкоза, ммоль/л	3,7 (2,7; 4,3)	3,7 (3,2; 4,3)	3,3 (2,7; 4,1)	5,3 (4,3; 6,4)	< 0,001* p <sub>1-4</sub> < 0,001* p <sub>2-3</sub> < 0,001* p <sub>2-4</sub> < 0,001* p <sub>3-4</sub> < 0,001*

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании данных полученных в исследовании.

Таблица 10

Кислотно-основное состояние у новорожденных к концу первых суток жизни

Критерий Ме (Q1; Q3)	Группа 1 (n = 126)	Группа 2 (n = 380)	Группа 3 (n = 104)	Группа 4 (n = 153)	p
pH	7,4 (7,3; 7,4)	7,4 (7,3; 7,4)	7,4 (7,3; 7,4)	7,3 (7,3; 7,3)	0,168
pO <sub>2</sub>	45,2 (39,0; 51,0)	47,8 (41,1; 54,4)	35,8 (34,4; 43,5)	48,1 (42,5; 53,5)	0,017 p <sub>3-4</sub> = 0,048*
pCO <sub>2</sub>	42,4 (36,7; 48,2)	39,7 (34,6; 46,5)	41,0 (35,9; 45,9)	49,3 (43,2; 55,0)	0,057
HCO <sub>3-</sub>	23,2 (21,0; 25,4)	22,5 (20,6; 24,2)	22,7 (20,4; 24,1)	24,0 (23,8; 25,5)	0,230
SBE	-1,3 (-4,0; 1,0)	-2,2 (-4,2; -0,8)	-1,9 (-4,0; -0,5)	-1,1 (-1,7; -0,6)	0,186
ABE	-1,9 (-3,6; -0,1)	-2,6 (-4,2; -1,1)	-2,8 (-4,4; -1,1)	-3,1 (-3,8; -0,9)	0,365
Лактат	2,2 (1,8; 2,8)	2,3 (2,0; 2,7)	2,4 (1,6; 3,3)	1,8 (1,7; 2,3)	0,608
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (4,3; 6,3)	4,9 (4,1; 6,3)	5,1 (4,2; 5,8)	5,8 (4,8; 5,9)	0,890

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами. Составлено авторами на основании данных полученных в исследовании.

Полученные результаты показывают, что при одноплодной беременности развитию преэклампсии могут способствовать наличие хронической артериальной гипертензии, избыточная масса тела, гипотиреоз, преэклампсия в анамнезе. Тогда как при многоплодной беременности значимым фактором риска оказалось использование вспомогательных репродуктивных технологий. Именно при манифестации преэклампсии на фоне одноплодной беременности наблюдались худшие неонатальные исходы и более выраженные проявления полиорганной недостаточности. Результаты исследования согласуются с исследованиями N. S. Fox и соавт. [20]. Сравнение групп многоплодной беременности с преэклампсией и без преэклампсии, не подразделяя ее на раннюю и позднюю, показало, что использование донорских яйцеклеток и ожирение являются значимыми факторами риска развития преэклампсии (ОШ 2,409, 95 % ДИ 1,051, 5,524; ОШ 2,367, 95 % ДИ 1,079, 5,192). В аналогичном исследовании 2021 г. также установлено, что первые роды и хроническая гипертензия являются

значимыми факторами риска развития преэклампсии при многоплодной беременности [21]. В исследовании исходов тяжелой преэклампсии при многоплодии в сравнении с одноплодием A. K. Connolly и соавт. [14] в 2016 г. установлено, что тяжелая преэклампсия в когорте многоплодия не увеличивает риск неблагоприятных неонатальных исходов. При этом в литературе отмечено, что факторы риска играют значимую роль в моделях предикции данного осложнения [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно предположить, что развитие ранней преэклампсии при многоплодной беременности не сопряжено с неблагоприятными перинатальными исходами, а течение данного патологического процесса протекает в виде умеренных форм.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Krotz S., Fajardo J., Ghandi S. et al. Hypertensive disease in twin pregnancies: A review. *Twin Res.* 2002;5(1):8–14.
2. Sibai B. M., Hauth J., Caritis S. et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(4):938–942.
3. Ходжаева З. С., Холин А. М., Вихляева Е. М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика // Акушерство и гинекология. 2013. № 10. С. 4–11.
4. Тетруашвили Н. К., Агаджанова А. А. Ведение пациенток с одно- и многоплодной беременностью и привычным выкидышем в анамнезе // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2018. № 2. С. 52–57.
5. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. М. : Гэотар-Медиа, 2015. 1080 с.
6. Goswami D., Tannetta D. S., Magee L. A. et al. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2006;27(1):56–61.
7. Bdolah Y., Lam C., Rajakumar A. et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: Bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):428.e1–428.e4286.
8. Weiner E., Feldstein O., Schreiber L. et al. Placental component and pregnancy outcome in singleton versus twin pregnancies complicated by preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(2):142–148.
9. Aviram A., Giltvedt M. K., Sherman C. et al. The role of placental malperfusion in the pathogenesis of preeclampsia in dichorionic twin and singleton pregnancies. *Placenta.* 2018;70:41–49.
10. Matthews K. C., Fox N. S., Rebarber A. The association between placental histopathology, fetal growth restriction, and preeclampsia in twin pregnancies. *Am J Perinatol.* 2021;38(8):784–790.
11. Yuan T., Wang W., Li X. L. et al. Clinical characteristics of fetal and neonatal outcomes in twin pregnancy with preeclampsia in a retrospective case-control study: A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(43):e5199.
12. Aviram A., Berger H., Abdulaziz K. E. et al. Outcomes associated with hypertensive disorders of pregnancy in twin compared with singleton gestations. *Obstet Gynecol.* 2021;138(3):449–458.
13. Campbell D. M., MacGillivray I. Preeclampsia in twin pregnancies: Incidence and outcome. *Hypertens Pregnancy.* 1999;18(3):197–207.
14. Connolly K. A., Factor S. H., Getrajdman C. S. et al. Maternal clinical disease characteristics and maternal and neonatal outcomes in twin and singleton pregnancies with severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;201:36–41.

## REFERENCES

1. Krotz S., Fajardo J., Ghandi S. et al. Hypertensive disease in twin pregnancies: A review. *Twin Res.* 2002;5(1):8–14.
2. Sibai B. M., Hauth J., Caritis S. et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(4):938–942.
3. Khodzhaeva Z. S., Kholin A. M., Vikhlyeva E. M. Early and late preeclampsia: Pathobiology paradigms and clinical practice. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;(10):4–11. (In Russian).
4. Tetruashvili N. K., Agadzhanova A. A. Management of single and multiple pregnancy in women with habitual abortion. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2018;(2):52–57. (In Russian).
5. Akusherstvo. National guidelines. Savelyeva G. M., Sukhikh G. T., Serov V. N., Radzinsky V. E., editors. Moscow: Geotar-Media; 2015. 1080 p. (In Russian).
6. Goswami D., Tannetta D. S., Magee L. A. et al. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2006;27(1):56–61.
7. Bdolah Y., Lam C., Rajakumar A. et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: Bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):428.e1–428.e4286.
8. Weiner E., Feldstein O., Schreiber L. et al. Placental component and pregnancy outcome in singleton versus twin pregnancies complicated by preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(2):142–148.
9. Aviram A., Giltvedt M. K., Sherman C. et al. The role of placental malperfusion in the pathogenesis of preeclampsia in dichorionic twin and singleton pregnancies. *Placenta.* 2018;70:41–49.
10. Matthews K. C., Fox N. S., Rebarber A. The association between placental histopathology, fetal growth restriction, and preeclampsia in twin pregnancies. *Am J Perinatol.* 2021;38(8):784–790.
11. Yuan T., Wang W., Li X. L. et al. Clinical characteristics of fetal and neonatal outcomes in twin pregnancy with preeclampsia in a retrospective case-control study: A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(43):e5199.
12. Aviram A., Berger H., Abdulaziz K. E. et al. Outcomes associated with hypertensive disorders of pregnancy in twin compared with singleton gestations. *Obstet Gynecol.* 2021;138(3):449–458.
13. Campbell D. M., MacGillivray I. Preeclampsia in twin pregnancies: Incidence and outcome. *Hypertens Pregnancy.* 1999;18(3):197–207.
14. Connolly K. A., Factor S. H., Getrajdman C. S. et al. Maternal clinical disease characteristics and maternal and neonatal outcomes in twin and singleton pregnancies with severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;201:36–41.

15. Ni Y., Cheng W. Clinical characteristics of early-onset pre-eclampsia in singleton versus multiple pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(3):325–328.
16. Zeller T., Blankenberg S., Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease – An update 2011. *Clin Chem.* 2012;58(1):92–103.
17. Глотов А. С., Вашукова Е. С., Насыхова Ю. А. и др. Исследование популяционных частот полиморфизма генов, ассоциированных с гестозом // Экологическая генетика. 2013. Т. 11, № 1. С. 91–100.
18. Yong H. E. J., Murthi P., Brennecke S. P. et al. Genetic approaches in preeclampsia. *Methods Mol Biol.* 2018;1710:53–72.
19. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Каспарова А. Э. и др. Особенности взаимодействий генов системы гемостаза, фолатного цикла и фоновой коморбидной патологии в прогнозе развития преэклампсии // Журнал акушерства и женских болезней. 2020. Т. 69, № 5. С. 49–58.
20. Fox N. S., Roman A. S., Saltzman D. H. et al. Risk factors for pre-eclampsia in twin pregnancies. *Am J Perinatol.* 2014;31(2):163–166.
21. Chantanahom N., Phupong V. Clinical risk factors for preeclampsia in twin pregnancies. *PloS One.* 2021;16(4):e0249555.
22. Муминова К. Т., Ходжаева З. С., Шмаков Р. Г. и др. Факторы риска и возможные предикторы преэклампсии на основании протеомного (пептидомного) анализа мочи // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2020. Т. 8, № 4. С. 8–13.
15. Ni Y., Cheng W. Clinical characteristics of early-onset pre-eclampsia in singleton versus multiple pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(3):325–328.
16. Zeller T., Blankenberg S., Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease – An update 2011. *Clin Chem.* 2012;58(1):92–103.
17. Glotov A. S., Vashukova E. S., Nasykhova Yu. A. et al. Study of population frequencies of genes polymorphism associated with pre-eclampsia-associated genes polymorphism. *Ecological Genetics.* 2013;11(1):91–100. (In Russian).
18. Yong H. E. J., Murthi P., Brennecke S. P. et al. Genetic approaches in preeclampsia. *Methods Mol Biol.* 2018;1710:53–72.
19. Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Kasparova A. E. et al. Specific interactions between genes of the hemostasis system, folate cycle and background comorbid pathology in the prognosis of preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2020;69(5):49–58. (In Russian).
20. Fox N. S., Roman A. S., Saltzman D. H. et al. Risk factors for pre-eclampsia in twin pregnancies. *Am J Perinatol.* 2014;31(2):163–166.
21. Chantanahom N., Phupong V. Clinical risk factors for preeclampsia in twin pregnancies. *PloS One.* 2021;16(4):e0249555.
22. Muminova K. T., Khodzhaeva Z. S., Shmakov R. G. et al. Risk factors and possible predictors of PE based on proteomic (peptidomic) urine analysis. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2020;8(4):8–13. (In Russian).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**И. А. Кудринских** – преподаватель, врач-акушер-гинеколог.  
**Л. Д. Белоцерковцева** – доктор медицинских наук, профессор.  
**И. И. Мордовина** – кандидат медицинских наук, доцент.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**I. A. Kudrinskikh** – Lecturer, Obstetrician-Gynaecologist.  
**L. D. Belotserkovtseva** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.  
**I. I. Mordovina** – Candidate of Sciences (Medicine), Docent.

# ФАКТОРЫ РИСКА УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

Андрей Вячеславович Камаев<sup>1✉</sup>, Юрий Леонидович Мизерницкий<sup>2</sup>,  
Ольга Валерьевна Трусова<sup>3</sup>, Наталия Леонидовна Шапорова<sup>4</sup>

<sup>1,3,4</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии  
имени академика Ю. Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>1</sup>andykka@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

<sup>3</sup>yulmz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>

<sup>3</sup>o-tru@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

<sup>4</sup>shapnl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>

**Аннотация.** Цель – установить анамнестические, функциональные и лабораторные факторы, влияющие на объем лекарственной базисной терапии у детей с установленным диагнозом бронхиальной астмы, в ходе регулярного динамического наблюдения на протяжении 10 лет их показателей роста и массы тела, данных спирометрии, характера проводимого лечения астмы и дозы лекарственных средств. В открытое проспективное наблюдательное исследование включен 131 пациент, каждый из которых совершил не менее 20 визитов с интервалом в 6 месяцев. Собранные данные не влияли на назначение терапии и диспансерное наблюдение пациентов. К концу десятилетнего наблюдения получены данные 98 пациентов: 57,1 % сохранили стабильный объем базисной терапии; у 24,5 % наблюдалось увеличение объема лекарственной терапии, у 18,4 % – снижение. Индекс массы тела, превышающий 90 перцентилей по возрасту на протяжении не менее 18 месяцев наблюдения, статистически значимо снижал вероятность уменьшения лекарственной нагрузки в сравнении с пациентами, никогда не имевшими повышенной массы тела. Выявление обструктивных нарушений на спирометрии во время двух и более последовательных визитов в сравнении с пациентами, никогда не имевшими нарушений функций внешнего дыхания, статистически значимо либо повышало риск увеличения объема лекарственной терапии, либо снижало вероятность ее уменьшения. Применение аллерген-специфической иммунотерапии позволяло значимо снизить риск увеличения лекарственной нагрузки и увеличить вероятность ее уменьшения. Проведение аллерген-специфической иммунотерапии, контроль массы тела и отсутствие обструктивных нарушений при спирометрии способствуют снижению объема лекарственной терапии при сохранении контролируемого течения болезни.

**Ключевые слова:** дети, подростки, бронхиальная астма, возрастная эволюция, индекс массы тела, спирометрия, аллерген-специфическая иммунотерапия, лекарственная нагрузка

**Шифр специальности:** 3.1.21. Педиатрия.

**Для цитирования:** Камаев А. В., Мизерницкий Ю. Л., Трусова О. В., Шапорова Н. Л. Факторы риска увеличения объема лекарственной терапии у педиатрических пациентов с бронхиальной астмой (по результатам десятилетнего проспективного наблюдения) // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 45–51. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-45-51.

Original article

# RISK FACTORS OF DRUG LOAD INCREASE FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA (TEN-YEAR PROSPECTIVE MONITORING RESULTS)

**Andrey V. Kamaev<sup>1,2,3</sup>, Yury L. Mizernitsky<sup>2</sup>, Olga V. Trusova<sup>3</sup>, Nataliya L. Shaporova<sup>4</sup>**<sup>1,3,4</sup>Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia<sup>2</sup>Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia<sup>1</sup>andykkam@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429><sup>2</sup>yulmz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718><sup>3</sup>o-tru@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536><sup>4</sup>shapnl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>

**Abstract.** The study aims to determine the anamnestic, functional, and laboratory factors affecting the load of basic drug therapy in children with bronchial asthma during a ten-year regular dynamic monitoring of their height, body weight, spirometry data, the nature of the ongoing treatment of asthma, and the drug doses. An open, prospective monitoring trial included 131 patients, each of whom attended a hospital at least 20 times every 6 months. The data obtained was not used to correct the therapy method and regular medical check-up. By the end of the tenth year, 98 patients had demonstrated the following results: 57.1 % of children maintained a stable load of basic therapy, while the load of drug therapy was increased in 24.5 % of patients, and decreased in 18.4 % of them. The likelihood of a drug load reduction was statistically significantly reduced in patients with a body mass index greater than 90 weight percentile for 18 months or longer in comparison with patients who had never been overweight. Patients with the obstructive disorders detected with spirometry during two or more consecutive visits had a statistically significantly higher risk of drug therapy overload or a lower likelihood of its reduction in comparison with those without any external respiration malfunctions. The allergen-specific therapy made it possible to significantly lower the risk of drug overload and increase the possibility of its reduction. The allergen-specific immunotherapy, body weight management, and absence of obstructive disorders in spirometry all contribute to reducing the drug therapy load while maintaining a controlled course of the disease.

**Keywords:** children, adolescents, bronchial asthma, age evolution, body mass index, spirometry, allergen-specific immunotherapy, drug load

**Code:** 3.1.21. Pediatrics.

**For citation:** Kamaev A.V., Mizernitsky Yu.L., Trusova O.V., Shaporova N.L. Risk factors of drug load increase for pediatric patients with bronchial asthma (ten-year prospective monitoring results). *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):45–51. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-45-51.

## ВВЕДЕНИЕ

Ключевая характеристика течения бронхиальной астмы (БА) – вариабельность и обратимость клинической картины – проявляется, в том числе в виде изменения объема необходимой лекарственной терапии. У большинства пациентов дозы и характер используемых лекарственных средств пересматривается на регулярной основе в ходе диспансерного наблюдения с учетом достигнутой степени контроля БА [1, 2]. Основной мишенью фармакологических препаратов в терапии БА выступает хроническое воспаление бронхиальной стенки, внешними признаками которого являются бронхоспазм, одышка и потеря устойчивости к физическим или эмоциональным нагрузкам [1–3]. Таким образом, изменение объема лекарственной терапии при долгосрочном наблюдении может служить косвенным маркером контроля заболевания и интенсивности воспаления бронхиальной стенки в дыхательных путях.

У части детей с установленной БА в результате регулярной эффективной базисной терапии и улучшения функциональных показателей легких с возрастом достигается клиничко-функциональная ремиссия,

что приводит к уменьшению объема лекарственной терапии [4, 5]. Опубликованы наблюдения как об отсутствии клинических проявлений и нормализации показателей функции легких у подростков и молодых взрослых, в детстве страдавших клинически очерченной БА [2, 4], так и о большем риске неконтролируемого течения БА вплоть до летального исхода, вызванного этим заболеванием [1, 6, 7]. Конкретные анамнестические признаки, фенотипические маркеры и терапевтические стратегии, определяющие характер течения БА в ходе взросления пациента, еще до конца не определены [3].

Вопросы стабильности фенотипов БА и четкого их разграничения в реальной практике также пока остаются нерешенными. В то же время без дополнительных затрат и назначений доступны для оценки такие показатели, как содержание эозинофилов периферической крови; индекс массы тела (ИМТ); частота обострений, вызванных контактом с аллергенами или респираторными инфекциями; объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) до и после теста с бронхолитиком. Возрастные интервалы, в которые

у детей с БА могут меняться эти показатели, а также влияние каждого из них на объем получаемой лекарственной терапии особенно при долгосрочном наблюдении, изучены недостаточно [8].

Не вызывает сомнений абсолютное доминирование атопического фенотипа и эндотипа БА у детей [2, 9]. Возрастные этапы формирования спектра аллергической чувствительности, связь типа сенсибилизации и течения БА, а также влияние этих показателей на объем лекарственной терапии остаются предметом научных дискуссий. Отдельное внимание у педиатрических пациентов с БА уделяется такому болезнью-модифицирующему методу лечения, как аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [10]. Известно, что одной из целей АСИТ при БА является уменьшение фармакологического бремени на пациентов, однако исследования по количественной оценке таких изменений и проспективному сравнению объема лекарственной терапии у пациентов, получавших и не получавших АСИТ, единичны [11].

**Цель** – установить анамнестические, функциональные и лабораторные факторы, влияющие на объем лекарственной базисной терапии у детей с установленным диагнозом бронхиальной астмы в ходе регулярного динамического их наблюдения на протяжении 10 лет.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена как открытое проспективное наблюдательное исследование реальной клинической практики в параллельных группах длительностью для одного пациента не менее десяти лет. Все пациенты из диспансерной группы городского аллергокабинета СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44» г. Санкт-Петербурга (Аллергокабинет).

Критерии включения:

- возраст от 6 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней на момент включения;
- давность постановки диагноза БА  $\geq 6$  месяцев до визита включения;
- отсутствие контроля БА при осмотре на визите включения;
- наличие информированного согласия на участие в протоколе.

Критерии не включения:

- тяжелое и/или инвалидизирующее течение БА;
- приступы БА, требовавшие реанимации (интенсивной терапии) в анамнезе;
- критическое отставание в физическом развитии (рост или вес ребенка  $< 25$  перцентилей).

В 2010–2011 гг. в исследование были включены 62 ребенка в возрасте 6–11 лет – группа «Дети», и 69 подростков в возрасте 12–17 лет – группа «Подростки» (общая выборка 131 пациент). Доля мальчиков была несколько выше в группе «Дети» в сравнении с группой «Подростки» (74,2 против 65,2%), но значимо не различалась.

Дальнейшие процедуры исследования в период достижения пациентами 18-летнего возраста проводились на базе Аллергокабинета, после достижения пациентами возраста 18 лет – на базе кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. В ходе исследования проводили осмотры пациентов каждые 6 месяцев ( $\pm 3$  недели), при которых измеряли рост и вес,

выполняли спирометрическое исследование с бронходилатационным тестом (сальбутамол 200/400 мкг, по возрасту), фиксировали число и причины обострений БА, изучали препараты базисной терапии и их дозы. Все включенные пациенты выполнили не менее 20 визитов. Собранные на визитах результаты обследований архивировали. В настоящей публикации представлены данные статистической обработки материалов, выполненные в течение 2021–2022 гг.

Для целей сравнительного анализа из общей выборки включенных по описанным выше клинико-анамнестическим критериям выделены пациенты:

- получившие не менее чем трехлетний курс сублингвальной АСИТ (аллергенами клещей домашней пыли, пыльцы березы или смеси пыльцы луговых трав) – («АСИТ +»), и остальные («АСИТ-»);
- для которых ИМТ превысил 90 перцентилей согласно рекомендациям ВОЗ [12] при трех и более осмотрах («ИМТ90 +») и ни разу не достигавших по показателю ИМТ 90 перцентилей за весь период наблюдения («ИМТ N»);
- с обструктивными спирометрическими нарушениями (ОФВ<sub>1</sub> до бронхолитика  $< 80\%$  и/или прирост ОФВ<sub>1</sub> 12% и более) на двух и более визитах («ФНОб +») и у которых такие изменения не фиксировали ни разу за весь период наблюдения («ФНОб-»).

По характеру получаемой базисной терапии выделены пациенты, получавшие:

- монотелукаст;
- низкие, средние и высокие дозы ингаляционных ГКС (иГКС), в т.ч. в комбинированных препаратах иГКС + длительно действующий бета-агонист (ДДБА) постоянно;
- терапию БА «по требованию» (только короткодействующие бета2-агонисты либо небулизированный будесонид курсами до 2 недель, либо формотерол/будесонид).

Пациентов, которые к визиту завершения протокола увеличили дозу иГКС или перешли из режима «по требованию» к постоянной терапии, относили к «увеличившим объем лекарственной терапии»; пациентов, которые завершили наблюдение на базисной терапии монотелукастом или препаратами «по требованию» оценивали как «уменьшивших объем лекарственной терапии»; пациентов на остальных видах лечения считали получавшими «стабильную терапию».

Для статистической обработки данных использовали программу Microsoft Office Excel 2016 и онлайн калькуляторы сайта <https://medstatistic.ru/calculators.html>. В работе использован метод описательной статистики – анализируемые показатели представляли как частоту встречаемости в процентах. При сравнении показателей в группах наблюдения для определения статистической значимости установленных различий использовали хи-квадрат с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В представленный итоговый анализ вошли данные 98 пациентов, 33 участника досрочно выбыли из наблюдения (переезд, отказ от дальнейшего наблюдения). Полностью завершили все процедуры исследования 74,8% из 131 пациента, включенных изначально, что по истечении 10-летнего периода наблюдения позволяет говорить о репрезентативности анализируемых данных.



Учитывая включение пациентов с легкой и среднетяжелой БА в двух возрастных группах, исходно базисная терапия была представлена в группе «Дети» преимущественно монтелукастом и небулизированной суспензией будесонида «по требованию»; в группе «Подростки» – преимущественно низкими дозами ИГКС и комбинированными препаратами (табл. 1).

В ходе наблюдения в обеих возрастных группах отмечалась тенденция к увеличению лекарственной нагрузки, однако для части пациентов, включенных в подростковый возраст, произошел переход на более удобный режим использования формотерола/будесонида «по требованию».

Таблица 1

**Изменение препаратов базисной терапии в ходе 10 лет наблюдения в возрастных группах**

Базисная терапия	Группы			
	Дети, n = 50		Подростки, n = 48	
	Исходно абс. (%)	Итог абс. (%)	Исходно абс. (%)	Итог абс. (%)
По требованию	14 (28,0)	11 (22,0)	7 (14,6)	11 (22,8)
Монтелукаст	17 (34,0)	9 (18,0)	11 (22,8)	7 (14,6)
Низкие дозы ИГКС	9 (18,0)	16 (32,0)	15 (31,3)	13 (27,1)
Средние дозы ИГКС	7 (14,0)	12 (24,0)	14 (29,2)	15 (31,3)
Высокие дозы ИГКС	3 (6,00)	2 (4,00)	1 (2,10)	2 (4,20)

Примечание: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Среди включенных пациентов как в целом, так и при разделении по возрастным группам преобладало стабильное течение БА. Стойкая ремиссия и ухудшение отмечались нечасто. В то же время при выделении фенотипических характеристик БА отмечались важные различия в изменении объема базисной терапии.

Пациенты с ИМТ, превышающей 90 перцентилей, встречались чаще с увеличением возраста, при этом нередко наблюдались ситуации нестабильности этого фенотипического маркера, когда при после-

дующих осмотрах ИМТ возвращался к возрастной норме. К завершению исследования ИМТ90 + отмечен у 12 (12,3 %) пациентов. За весь период наблюдения стабильно избыточный вес (18 и более месяцев подряд) имел 21 (21,5 %) пациент. При сравнении с пациентами, ИМТ которых ни разу не превышала 90 перцентилей – 47 (47,9 %), тучные пациенты имели больший риск увеличить объем базисной терапии БА, при этом в ходе наблюдения отмечено, что нормализация массы тела приводила к снижению у них лекарственной нагрузки (табл. 2).

Таблица 2

**Зависимость лекарственной нагрузки от массы тела за 10 лет наблюдения, абс. (%)**

Динамика объема терапии	Все пациенты, (n = 98)	ИМТ90 + (n = 43) <sup>1</sup>	ИМТ N (n = 47) <sup>2</sup>	p <sub>1-2</sub>
Стабильная терапия	56 (57,1)	24 (55,8)	25 (53,2)	0,34
Увеличение лекарственной нагрузки	24 (24,5)	12 (27,9)	11 (23,4)	0,09
Уменьшение лекарственной нагрузки	18 (18,4)	7 (16,3)	11 (23,4)	0,031

Примечание: ИМТ90 + – пациенты, у которых на протяжении 3 и более визитов фиксировали ИМТ выше 90 перцентилей; ИМТ N – пациенты, ни разу не превышавшие 90 перцентилей по ИМТ.

Функциональные показатели отличались большой изменчивостью, но преимущественно в границах возрастной нормы. Доля пациентов со спирометрическими обструктивными нарушениями, зарегистрированными на двух и более визитах («ФНОб +»), составила 23,5 % (23); пациентов, у которых таких изменений не было («ФНОб-») – 36,7 % (36). Сравнение лекарственной нагрузки в этих подгруппах представлено в табл. 3.

По представленным в табл. 3 данным, у пациентов, ни разу не регистрировавших обструктивные наруше-

ния за 10 лет наблюдений, вероятность увеличения объема базисной терапии была статистически значимо более низкой, чем у пациентов, у которых спирометрические отклонения наблюдались два и более визита подряд. Еще более значимы различия в отношении вероятности уменьшения объема лекарственной терапии. Она была статистически значимо выше у пациентов без отклонений функции внешнего дыхания (ФВД).

Зависимость лекарственной нагрузки от показателей спирометрии, абс. (%)

Динамика объема терапии	Все пациенты, (n = 98)	ФНОб + (n = 23) <sup>1</sup>	ФНОб- (n = 36) <sup>2</sup>	P <sub>1-2</sub>
Стабильная терапия	56 (57,1)	14 (60,9)	19 (52,8)	0,07
Увеличение лекарственной нагрузки	24 (24,5)	8 (34,8)	4 (11,1)	0,001
Уменьшение лекарственной нагрузки	18 (18,4)	1 (4,30)	14 (38,9)	0,00001

Примечание: ФНОб + – пациенты, у которых на протяжении двух и более визитов фиксировали нарушения; ФНОб- – пациенты не имевшие обструктивных нарушений.

Доминирующим фенотипом БА в нашем наблюдении был атопический: сенсibilизация к аэроаллергенам по данным кожных проб или исследований *in vitro* определялась у 95 (96,9 %) пациентов; у 4 пациентов нельзя исключить локальную продукцию IgE, так как анамнестически они также отмечали случаи ухудшения симптомов БА при контактах с домашней пылью и/или домашними животными. Отметим, что у многих пациентов спектр сенсibilизации расширялся с возрастом; у значительной части – 17 (17,3 %) пациентов, причинно-значимые аллергены были выявлены только при повторном аллергообследовании, а первые анализы давали отрицательные результаты. Клинически значимая сенсibilизация к аллергенам клещей, домашней пыли или пыльцы растений (деревьев, злаков) является показанием к проведению АСИТ. По немедицинским причинам (нежелание родителей,

финансовые трудности или низкая приверженность терапии) лечение методом АСИТ в нашем наблюдении получали только 26 (26,5 %) пациентов. Все они были пролечены методом сублингвальной иммунотерапии по схеме производителя препарата в течение не менее 3 лет. Среди использованных лечебных аллергенов преобладали клещи домашней пыли (19 пациентов), лечение экстрактом пыльцы березы (4 человека) и смеси луговых трав (3 человека). Существенных различий по эффективности адекватно назначенной АСИТ не наблюдалось, поэтому для дальнейшего анализа все эти пациенты были объединены в группу «АСИТ + », а пациенты, не получавшие такого лечения независимо от причины – в группу «АСИТ-». Изменения лекарственной нагрузки, вызванные использованием этого немедикаментозного метода лечения, представлены в табл. 4.

Таблица 4

Зависимость лекарственной нагрузки от лечения методом аллерген-специфической иммунотерапии, абс. (%)

Динамика объема терапии	Все пациенты, (n = 98)	АСИТ + (n = 26) <sup>1</sup>	АСИТ- (n = 72) <sup>2</sup>	P <sub>1-2</sub>
Стабильная терапия	56 (57,1)	10 (38,5)	46 (63,4)	0,001
Увеличение лекарственной нагрузки	24 (24,5)	1 (3,80)	23 (31,9)	0,000001
Уменьшение лекарственной нагрузки	18 (18,4)	15 (57,7)	3 (4,20)	0,000001

Примечание: АСИТ + – пациенты, получившие лечение методом аллерген-специфической иммунотерапии; АСИТ- – пациенты, не получившие лечение этим методом.

Согласно представленным в табл. 4 данным, пациенты, получавшие лечение методом АСИТ независимо от аллергена, с которым проводили лечение, и наличия полисенсibilизации, статистически значимо чаще выходили в стойкую клинко-функциональную ремиссию с существенным уменьшением объема лекарственной нагрузки. Важно, что установлено снижение количество как пациентов на стабильной терапии, так и пациентов, требовавших увеличения объема лечения БА, причем эти изменения актуальны именно на момент завершения наблюдательного протокола несмотря на то, что часть детей получала АСИТ в первую половину десятилетнего периода наблюдения. Приведенные данные говорят о стойкости болезнь-модифицирующего эффекта, достигаемого с помощью методики АСИТ.

Продолжительные проспективные наблюдения пациентов с БА помогают лучше понять патогенетический механизм болезни и уточнить эффективность отдельных рекомендаций по ведению пациентов для

реальной клинической практики [13, 14]. По достижению подросткового возраста, или периода «молодых взрослых», многие пациенты с БА, а иногда и наблюдающие их специалисты ожидают формирования стойкой клинко-функциональной ремиссии и снижения объема лекарственной терапии [15]. Однако ни строгие календарные интервалы, ни факторы, влияющие на формирование ремиссии, в настоящее время так и не определены.

В международных рекомендациях широко обсуждается необходимость в реальной клинической практике выделения фенотипов астмы при выборе терапевтической стратегии [1]. Отметим, что имеющийся фармакологический арсенал не предполагает широкого выбора препаратов. Основой лечения остаются иГКС. Перед практикующим врачом может встать вопрос либо выбора дозировки, либо использования дополнительных препаратов (монтелукаст, ДДБА) в терапии конкретного больного [9]. Наше наблюдение

ние показывает нестабильность активно обсуждаемого фенотипа БА + избыточная масса тела, во всяком случае для возрастного интервала до 18 лет и молодых взрослых, а также при легком и среднетяжелом течении БА. Обнаружение таких антропометрических изменений может требовать коррекции образа жизни, ситуативного изменения объема базисной терапии, однако при долгосрочном наблюдении существенного влияния на фармакологическое лечение этот фенотипический маркер не оказывает. Полученные результаты несколько различаются с представленными в литературе [16]. В то же время наши материалы учитывают динамические изменения показателей физического развития и не включают пациентов с тяжелой БА. Тяжелое течение астмы представляет собой самостоятельную проблему у относительно небольшой группы пациентов, для которых могут иметь важное значение различные другие патогенетические механизмы заболевания [3, 7, 9]. Как правило, такие пациенты наблюдаются в специализированных центрах и нуждаются в особом подборе фармакотерапии, включая использование моноклональных антител, что выходит за рамки данного исследования.

Спирометрия в реальной практике используется как наиболее частый и точный инструмент оценки достаточности текущего объема базисной терапии [3, 15], при этом у педиатрических пациентов велика вероятность регистрации нормальных показателей ФВД в связи с выраженными резервными возможностями респираторной системы. Кроме того, изменения на спирометрии – это наиболее оперативно реагирующие на состояние больного с БА показатели, указывающие на недостаточность базисной терапии. В исследовании не установлено пациентов с фиксированной обструкцией (стойким снижением ОФВ<sub>1</sub> менее 80 % от нормы), что, вероятно, объясняется высокой приверженностью к базисной терапии за счет регулярных диспансерных осмотров специалиста, а также включением в исследование пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания. Прогностически благоприятной, по нашим данным, является именно траектория наблюдения пациента, при которой функциональных отклонений не наблюдается вовсе и показатели всегда находятся в пределах 80 % и выше. Регулярные (с частотой каждые 6 месяцев) спирометрические обследования могут улучшить прогноз течения БА, рано выявить недостаточность базисной терапии и своевременно указать на необходимость ее коррекции.

Высокая клиническая эффективность метода АСИТ проявляется в том числе и в уменьшении потребности в фармакологических препаратах [17]. Клиническими проявлениями протективного (противовоспалительного) действия АСИТ является сохранение стабильного объема физической и образовательной (для молодых взрослых – профессиональной) активности без клинических проявлений БА на фоне постепенного снижения объема базисной терапии. Из всех обсуждаемых в настоящей публикации факторов воздействия на лекарственную нагрузку при БА именно АСИТ оказала наибольшее влияние на уменьшение объема базисной терапии. Важно отметить, что в сравнении с изменением ИМТ или коррекцией функциональных признаков обструкции проведение АСИТ характеризуется не только немедленным, но и долгосрочным болезнью-модифицирующим воздействием, поскольку направлена на патогенетический механизм аллергического воспаления при БА [10]. Полученные данные согласуются с ранее

опубликованными более короткими по длительности наблюдениями [11], а также зарубежными когортными исследованиями [17]. Для российской выборки для пациентов со сменой модели диспансерного наблюдения (передача из педиатрической аллергологической службы в терапевтическую сеть) в сравнении со сверстниками, не получавшими АСИТ, наше наблюдение является приоритетным.

Преимуществами представленного исследования являются его проспективный характер, проведение в условиях реальной клинической практики и наблюдение возрастной эволюции БА как на этапе перехода от младшего школьного возраста к подростковому (6–11 лет), так и от подросткового возраста к периоду «молодых взрослых» (12–17 лет). В нашем наблюдении не обнаружено значимых различий в отношении изменения объема лекарственной терапии, частоты выделения пациентов с функциональными нарушениями или риска изменения степени тяжести заболевания. В то же время такой фактор риска потери контроля БА, как ИМТ, значимо чаще встречался у более старших пациентов (подростков и молодых взрослых), чем у детей допубертатного возраста. Требуются дополнительные исследования, возможно, с привлечением эндокринологического обследования для определения факторов риска стабильного сохранения ИМТ и степени воздействия этого показателя на течение преимущественно атопической БА с дебютом в детском возрасте [18].

Ограничениями данной работы было более продолжительное чем в рутинной практике время консультативного приема и более высокая приверженность пациентов назначениям врача, открытый характер сравнения групп и риск влияния (группа и доза препарата базисной терапии БА после завершения 10-летнего наблюдения) неучтенных факторов (доступность лекарств, эмоциональное решение пациента, освоение ингаляционной техники и т.п.). Даже с учетом изложенных ограничений представленное наблюдение дополняет наши представления о роли доступных практикующему врачу мер по уменьшению лекарственной нагрузки на подростков и молодых взрослых с БА и подчеркивает максимальную роль в этом процессе единственного этиопатогенетического метода лечения – АСИТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взросление пациентов с установленным в детстве диагнозом бронхиальной астмы может сопровождаться как увеличением, так и уменьшением объема базисной терапии. Согласно полученным в исследовании данным, факторами риска увеличения объема лекарственной терапии являются сохранение избыточной массы тела на протяжении 18 и более месяцев наблюдения и наличие при повторных спирометрических исследованиях обструктивных нарушений. Оба фактора представляются обратимыми: нормализация массы тела и результатов функции внешнего дыхания позволяли уменьшить лекарственную нагрузку. Выраженным долгосрочным эффектом на снижение объема базисной терапии обладает АСИТ независимо от характера аллергена, с которым проводилось лечение.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Global strategy for asthma management and prevention. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (дата обращения: 01.02.2023).
2. Бронхиальная астма. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359> (дата обращения: 01.02.2023).
3. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики : нац. программа. 6-е изд., перераб. и доп. М. : МедКом-Про, 2021. 228 с.
4. Honkamäki J., Piirilä P., Hisinger-Mölkänen H. et al. Asthma remission by age at diagnosis and gender in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):1950–1959.e4.
5. Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Медицинский совет. 2017. № 9. С. 70–75. DOI 10.21518/2079-701X-2017-9-70-75.
6. Kansen H.M., Le T.M., Uiterwaal C. et al. Prevalence and predictors of uncontrolled asthma in children referred for asthma and other atopic diseases. *J Asthma Allergy.* 2020;(13):67–75.
7. Геппе Н.А., Камаев А.В., Кондюрина Е.Г. и др. Подростковый возраст у пациента с тяжелым течением бронхиальной астмы: известные риски и новые возможности контроля // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т. 14, № 6. С. 63–71. DOI 10.20953/1817-7646-2019-6-63-71.
8. Miller R.L., Grayson M.H., Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1430–1441.
9. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей // Избранные вопросы педиатрии / под ред. И.Н. Захаровой. М. : Ре Медиа, 2020. С. 179–208.
10. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(25):1–101.
11. Трусова О.В., Камаев А.В., Гайдук И.М. и др. Эволюция бронхиальной астмы у детей в течение трех лет от постановки диагноза // Медицинский совет. 2022. № 12. С. 178–185.
12. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660–667.
13. Papadopoulos N.G., Čustović A., Cabana M.D. et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(1):7–16.
14. Koefoed H.J.L., Zwitterloot A.M., Vonk J.M. et al. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: A systematic literature review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(6):1238–1254.
15. Подкорытов А.А., Мещеряков В.В., Кирсанов В.В. Современные методы контроля и мониторинга бронхиальной астмы у детей // Вестник СурГУ. Медицина. 2020. № 4. С. 17–25.
16. Дубровская И.В., Кузнецова Т.А. Анализ показателя индекса массы тела и относительного содержания жировой массы в диагностике коморбидного ожирения у детей с бронхиальной астмой // Вестник СурГУ. Медицина. 2020. № 3. С. 26–30.
17. Schmitt J., Wüstenberg E., Küster D. et al. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population-based cohort study. *Allergy.* 2020;75(3):596–602.
18. Хавкин А.И., Новикова В.П., Маталыгина О.А. и др. Аллергия и ожирение: выявление общих звеньев патогенеза как основа стратегии адекватной терапии // Вопросы практической педиатрии. 2022. Т. 17, № 4. С. 59–66. DOI 10.20953/1817-7646-2022-4-59-66.

## REFERENCES

1. Global strategy for asthma management and prevention. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (accessed: 01.02.2023).
2. Bronchial asthma. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359> (accessed: 01.02.2023). (In Russian).
3. Bronkhialnaia astma u detei. Strategiia lecheniia i profilaktika. National program. 6th ed., rev. ed. Moscow: MedKom-Pro; 2021. 228 p. (In Russian).
4. Honkamäki J., Piirilä P., Hisinger-Mölkänen H. et al. Asthma remission by age at diagnosis and gender in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):1950–1959.e4.
5. Pavlenko V.A., Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. Clinical and diagnostic aspects of prediction of bronchial asthma in early childhood. *Medical Council.* 2017;(9):70–75. DOI 10.21518/2079-701X-2017-9-70-75. (In Russian).
6. Kansen H.M., Le T.M., Uiterwaal C. et al. Prevalence and predictors of uncontrolled asthma in children referred for asthma and other atopic diseases. *J Asthma Allergy.* 2020;(13):67–75.
7. Geppe N.A., Kamaev A.V., Kondyurina E.G. et al. Adolescence in a patient with severe bronchial asthma: Known risks and new control options. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2019;14(6):63–71. DOI 10.20953/1817-7646-2019-6-63-71. (In Russian).
8. Miller R.L., Grayson M.H., Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1430–1441.
9. Mizernitsky Yu.L. Bronkhialnaia astma u detei. In: Zakharova I.N., editor. *Izbrannye voprosy pediatrii.* Moscow: Re Media; 2020. p. 179–208. (In Russian).
10. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(25):1–101.
11. Trusova O.V., Kamaev A.V., Gaiduk I.M. et al. Bronchial asthma evolution in children within 3 years from the diagnosis. *Medical Council.* 2022;(12):178–185. (In Russian).
12. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660–667.
13. Papadopoulos N.G., Čustović A., Cabana M.D. et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(1):7–16.
14. Koefoed H.J.L., Zwitterloot A.M., Vonk J.M. et al. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: A systematic literature review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(6):1238–1254.
15. Podkorytov A.A., Meshcheryakov V.V., Kirsanov V.V. Modern methods for bronchial asthma control and monitoring in children. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2021;(4):17–25. (In Russian).
16. Dubrovskaya I.V., Kuznetsova T.A. Assessment of body mass index and relative fat mass in diagnostics of comorbide obesity in children with bronchial asthma. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2020;(3):26–30. (In Russian).
17. Schmitt J., Wüstenberg E., Küster D. et al. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population-based cohort study. *Allergy.* 2020;75(3):596–602.
18. Khavkin A.I., Novikova V.P., Matalygina O.A. et al. Allergy and obesity: Identification of common links of pathogenesis as the basis of an adequate therapy strategy. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(4):59–66. DOI 10.20953/1817-7646-2022-4-59-66. (In Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**А.В. Камаев** – кандидат медицинских наук, доцент.

**Ю.Л. Мизерницкий** – доктор медицинских наук, профессор.

**О.В. Трусова** – кандидат медицинских наук, доцент.

**Н.Л. Шапорова** – доктор медицинских наук, профессор.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**A.V. Kamaev** – Candidate of Sciences (Medicine), Docent.

**Yu.L. Mizernitsky** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

**O.V. Trusova** – Candidate of Sciences (Medicine), Docent.

**N.L. Shapорова** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

# ДИНАМИКА СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Альберт Ахметович Курмангулов<sup>1✉</sup>, Мария Юрьевна Бачурина<sup>2</sup>,  
Нурислам Аликадиевич Гаджиев<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>1</sup>Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского  
медицинского центра Российской академии наук, Тюмень, Россия

<sup>1</sup>79091810202@yandex.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>

<sup>2</sup>bachurina96@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9798-9449>

<sup>3</sup>hu5erstone1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9705-0295>

**Аннотация.** Цель – оценить динамику показателей первичной заболеваемости, смертности и инвалидности взрослого населения от cerebrovascular diseases в Тюменской области (без автономных округов) и в Российской Федерации. Проведено сплошное статистическое наблюдение с использованием методов прямого ранжирования и оценки динамических рядов. Изучение динамики ключевых демографических показателей заболеваний с 2011 по 2021 гг. в Тюменской области и в Российской Федерации позволяет установить, что пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 сказалась на показателях первичной заболеваемости, смертности и инвалидности взрослого населения от cerebrovascular diseases. Сложно оцениваемым периодом является 2020 г. по причине значительной турбулентности в организации медицинской помощи населению Российской Федерации прежде всего за счет пересечения потоков, ограничения и полного прекращения оказания плановой помощи, проведения профилактических медицинских осмотров и диспансеризации в начале распространения COVID-19. В сравнительном аспекте по первичной заболеваемости, смертности и инвалидности взрослого населения от cerebrovascular diseases Тюменская область характеризуется более стабильными показателями относительно Российской Федерации.

**Ключевые слова:** COVID-19, новая коронавирусная инфекция, инвалидность, смертность, заболеваемость, Тюменская область, динамический ряд, сердечно-сосудистые заболевания, реабилитация

**Шифр специальности:** 3.1.20. Кардиология.

**Для цитирования:** Курмангулов А. А., Бачурина М. Ю., Гаджиев Н. А. Динамика статистических показателей cerebrovascular diseases на фоне пандемии коронавирусной инфекции // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 52–58. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-52-58.

Original article

## DYNAMICS OF CEREBROVASCULAR DISEASES STATISTICAL INDICATORS IN ASSOCIATION WITH THE CORONAVIRUS PANDEMIC

Albert A. Kurmangulov<sup>1✉</sup>, Mariya Yu. Bachurina<sup>2</sup>, Nurislam A. Gadzhiev<sup>3</sup>

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

<sup>1</sup>Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk National Research Medical Center  
of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

<sup>1</sup>79091810202@yandex.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>

<sup>2</sup>bachurina96@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9798-9449>

<sup>3</sup>hu5erstone1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9705-0295>

**Abstract.** The study aims to evaluate the dynamics of primary morbidity, mortality, and disability indicators in the adult population affected by cerebrovascular diseases in the Tyumen region (without autonomous districts) and in the Russian Federation. A continuous statistical observation was conducted using direct ranking method and time series evaluation. The study of key disease demographic data in the Tyumen region and the Russian Federation from 2011 to 2021 demonstrates that novel coronavirus infection impacted the primary morbidity, mortality,

and disability indicators of cerebrovascular diseases in adult population. The year 2020 is acknowledged as challenging to assess due to considerable instability in the Russian healthcare system. First, there is intersection of patients, limitation and total absence of medical care, preventive check-ups, and the annual health examination at the beginning of COVID-19 spread. In terms of primary morbidity, mortality, and disability of cerebrovascular diseases, the Tyumen region demonstrates more stable indicators in comparison to the Russian Federation.

**Keywords:** COVID-19, novel coronavirus infection, disability, mortality, morbidity, Tyumen region, time series, cardiovascular diseases, rehabilitation

**Code:** 3.1.20. Cardiology.

**For citation:** Kurmangulov A. A., Bachurina M. Yu., Gadzhiev N. A. Dynamics of cerebrovascular diseases statistical indicators in association with the coronavirus pandemic. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):52–58. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-52-58.

## ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, возбудителем которой является вирус Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), впервые была зафиксирована в провинции Хубэй Китайской Народной Республики в декабре 2019 г. [1, 2]. Распространившись в короткие сроки по всему миру, инфекция COVID-19 стала главным вызовом для систем здравоохранения абсолютно всех без исключения стран мира. Продолжающаяся пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 экспертами ВОЗ определена как угроза потенциально катастрофического масштаба, в результате которой во всем мире уже пострадало, по самым предварительным данным, более 400 млн человек и погибло не менее 5,5 млн человек [3].

Благодаря вполне ожидаемому резкому всплеску интереса к новой инфекции COVID-19 со стороны ведущих научных организаций и отдельных научных коллективов и ученых в специализированной литературе достаточно быстро стали появляться результаты первых клинических и эпидемиологических исследований по изучению ее влияния на организм человека в целом, системы органов, а также отдельные органы, в частности. Так, установлено, что помимо целевого влияния на респираторную систему в 15–30 % случаев инфекция COVID-19 может быть причиной поражения сердечно-сосудистой системы [4–5]. При этом большинство ученых сходятся во мнении, что механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 могут быть различны. Доказано как прямое повреждение сердца вирусом SARS-CoV-2, так и опосредованное повреждение тканей сердца и кровеносных сосудов, наблюдаемое в результате индуцированного цитокинового шторма, состояний гиперкоагуляции и гипоксии [6].

В настоящее время среди патофизиологов активно обсуждается вопрос тропности вируса SARS-CoV-2 к мембранному белку ACE2 в миокарде и эндотелиальных клетках. Установлено, что вирус SARS-CoV-2, связываясь с ACE2, снижает его активность, что приводит к уменьшению скорости превращения ангиотензина II в ангиотензин 1–7. Отмечено, что ACE2 экспрессируется в атеросклеротически пораженных сосудах животных и человека [7, 8]. Полученные в ряде экспериментальных работ данные позволяют предположить, что у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов повышается вероятность атерогенеза, что способствует прогрессированию cerebrovasкулярных заболеваний и, как следствие, повышению риска фатальных сердечно-сосудистых событий.

Тюменская область по своей площади является одним из крупнейших регионов России. По размерам территории Тюменская область вместе с двумя другими субъектами Российской Федерации (Ханты-Мансийский автономный округ – Югра и Ямало-Ненецкий автономный округ) уступает лишь двум субъектам: Республике Саха (Якутия) и Красноярскому краю. Относительные показатели естественного движения населения Тюменской области (без автономных округов) в 2021 г. свидетельствуют об относительно высоком уровне рождаемости – 12,0 на 1 000 населения (в РФ – 9,6 на 1 000 населения) и низком общем уровне смертности – 13,9 на 1 000 населения (в РФ – 16,7 на 1 000 населения), что, однако, сопровождается естественной убылью населения (–1,9 на 1 000 населения) [9]. При этом негативные тенденции в демографических показателях Тюменской области, прежде всего в показателях естественного движения населения, проявились в 2020–2021 гг., в то время как на протяжении практически 20 лет до этого периода в регионе отмечалась положительная динамика по показателям рождаемости и смертности. В настоящее время перед специалистами в области организации здравоохранения и общественного здоровья стоит серьезная задача по оценке влияния новой коронавирусной инфекции COVID-19 на ключевые демографические показатели с последующим прогнозированием дальнейшего развития ситуации и принятия эффективных управленческих решений по совершенствованию организации оказания медицинской помощи населению.

**Цель** – оценить динамику показателей первичной заболеваемости, смертности и инвалидности взрослого населения от cerebrovasкулярных заболеваний с 2011 по 2021 гг. в Тюменской области (без автономных округов) и в Российской Федерации, в том числе в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование по дизайну представляет собой сплошное статистическое наблюдение с использованием метода прямого ранжирования. Для анализа в работе были использованы данные из официально опубликованных медицинским информационно-аналитическим центром Тюменской области сборников «Здоровье населения Тюменской области (без автономных округов) и деятельность учреждений здравоохранения» за 2011–2021 гг. [9], а также данные из различных статистических справочников, бюллетеней

ней, сборников, размещенных на официальном сайте Федеральной службы государственной статистики ([www.rosstat.gov.ru](http://www.rosstat.gov.ru)). Данные источников подвергались математической обработке с применением статистических критериев оценки динамических рядов в программе Statistica (версия 6.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По оценке показателя первичной заболеваемости взрослого населения цереброваскулярными заболеваниями, показатель первичной заболеваемости

за весь анализируемый период, включая период начавшейся в 2020 г. и продолжавшейся в 2021 г. пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, в Тюменской области был ниже данных по Российской Федерации в целом с максимальной разницей в 2012 г. ( $\Delta - 1,33$ ) и минимальной – в 2014 г. ( $\Delta - 0,49$ ). Максимальные значения первичной заболеваемости в Тюменской области и в Российской Федерации были установлены в 2019 г., а минимальные значения в Тюменской области – в 2012 г., в Российской Федерации – в 2011 г. (рис. 1).

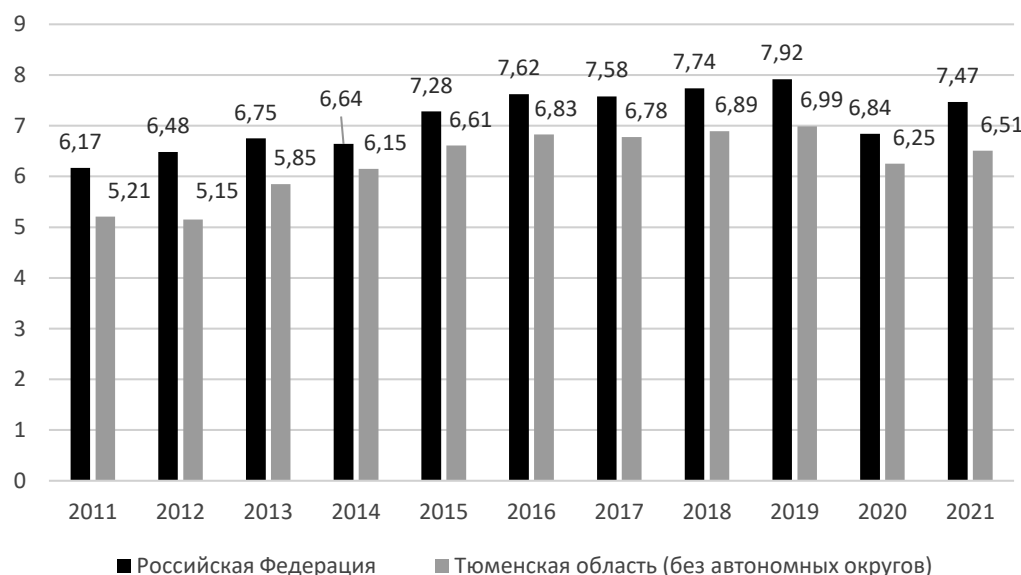


Рис. 1. Динамика первичной заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями взрослого населения Российской Федерации и Тюменской области (без автономных округов) в 2011–2021 гг. (на 1 000 человек)

Примечание: составлено по [9].

В целом динамику изменений показателя первичной заболеваемости взрослого населения и в Российской Федерации, и в Тюменской области, исключая 2020 г., можно описать по обратной логистической функции с условным пиком в 2019 г. Выравнивание простого интервального динамического ряда методом наименьших квадратов позволило установить статистически значимую ( $p < 0,05$ ) зависимость:  $y = e^{4.2382632790397} \cdot e^{0.01408x} = 69.28741 \cdot 1.01418x$ , где  $y$  – показатель первичной заболеваемости,  $x$  – относительные единицы годов, взятые в условных единицах по отношению к 2016 г. Ошибка аппроксимации данного уравнения составила 5,57 %, что позволяет использовать данное уравнение в качестве регрессии. Построение однофакторной корреляционной модели множественной корреляции определило величину индекса корреляции, равную 0,766, что свидетельствует о том, что фактор  $x$  существенно влияет на  $y$ . При  $x = 0$   $y$  будет находиться в пределах от 7,29 до 7,95 ед. изм. и с вероятностью 95 % не выйдет за эти пределы. Коэффициент, свидетельствующий об отсутствии автокорреляции первого порядка, составил 0,375. Полученные оценки уравнения регрессии позволяют использовать его для прогноза.

Повышение уровня первичной заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями по Российской Федерации и по Тюменской области в период второго десятилетия XXI в. может быть обусловлено

совершенствованием организации первичной медико-санитарной помощи в рамках реализации национального проекта «Здоровье», в том числе за счет активной диспансеризации работающего населения и декретированных групп населения, создания в субъектах РФ федеральных центров современных медицинских технологий. При этом темп прироста соответствующего показателя в 2018 г. по отношению к 2011 г. в Российской Федерации составил 23,5 %, в Тюменской области – 31,1 %. Согласно В.О. Щепину и соавт. (2019 г.), значимое увеличение показателя первичной заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями в некоторых районах Тюменской области, в частности Нижне-Тавдинском, Тюменском и Ярковском районах за 2007–2017 гг. было обусловлено прежде всего открытием нескольких региональных сосудистых центров и разработкой алгоритмов действий при подозрении на острые нарушения мозгового кровообращения с последующей оперативной маршрутизацией данной категорией лиц [10].

Интересным для анализа представляется установление факта снижения показателя первичной заболеваемости взрослого населения по цереброваскулярным заболеваниям в Российской Федерации и в Тюменской области в 2020 г. Более того, максимальная убыль относительно предыдущего года пришла как в Российской Федерации, так и Тюменской области именно на 2020 г. По всей видимости, в дан-

ном случае можно говорить о снижении верификации и регистрации данных патологий на фоне сложностей в организации оказания медицинской помощи населению. Об этом факте говорят экспертные оценки многих организаторов здравоохранения и аналитические обзоры по данной тематике. В частности, Е. М. Щербакова (2022) в статье «Заболеваемость населения России, 2020–2021 гг.» указывает, что на показатели заболеваемости не могли не оказать влияние сокращения объемов плановой медицинской помощи, не связанной с необходимостью срочного вмешательства, а также снижение обращений пациентов в медицинские организации в связи с введением различных ограничительных мер по передвижению граждан РФ [11]. В пользу этой версии говорит и то, что в 2020 г. и общая, и первичная заболеваемость снизилась по всем основным классам заболеваний, кроме болезней органов дыхания. При этом введение карантинных ограничений и снижение числа социальных контактов в период пандемии не привело к значительному сокращению первичной заболеваемости социально значимыми и социально опасными заболеваниями, что может стать предметом дискуссий и эпидемиологических исследований по уточнению роли социальных факторов в распространении данных заболеваний среди населения.

Показатель темпа роста в Тюменской области в 2021 г. по отношению к 2020 г. составил 104,2 %, а в Российской Федерации – 109,2 %. Рост показателя первичной заболеваемости и в Российской Федерации, и в Тюменской области в 2021 г. может свидетельствовать как о стабилизации ситуации по оказанию медицинской помощи населению с возобновлением оказания плановой помощи, проведения профилактических медицинских осмотров и диспансеризации, так и о повышении числа новых случаев COVID-опосредованных цереброваскулярных заболеваний. Более точно установить наличие или отсутствие причинно-следственных явлений между рассматриваемыми показателями возможно будет после опубликования данных первичной заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями за 2022 г.

Анализ экстенсивных показателей заболеваемости цереброваскулярными болезнями в Тюменской области в 2021 г. позволяет констатировать наибольший удельный вес в структуре острых нарушений мозгового кровообращения – ишемического инсульта (37,9 %). Среди клинических вариантов инфаркта мозга преобладает криптогенный (39,6 %), атеротромботический (21,5 %), кардиоэмболический (13,8 %) и лакунарный (11,4 %). На втором месте по частоте находится геморрагический инсульт (6,4 %), далее – субарахноидальное кровоизлияние (1,4 %). При этом в 0,1 % случаев цереброваскулярных заболеваний был установлен диагноз «Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт» (код I64 по МКБ X).

По данным анализа динамики показателя первичной инвалидности взрослого населения по цереброваскулярным заболеваниям, и в Российской Федерации, и в Тюменской области отмечается снижение с 2012 по 2017 гг., при этом разрыв данного показателя между ними постепенно увеличивается и особенно явным становится на фоне роста уровня инвалидности в Российской Федерации в 2020–2021 гг. (рис. 2). Как одна из возможных причин сложившейся динамики показателя первичной инвалидности в Тюмен-

ской области может выступать успешная реализация нескольких региональных программ по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В Тюменской области активно развивается трехэтапная реабилитация пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, с привлечением мультидисциплинарных бригад, проведением амбулаторной, в том числе дистанционной реабилитации [12]. Стандартизация процесса реабилитации по данному профилю на уровне субъекта РФ началась в 2018 г. В настоящее время утвержден алгоритм и схема организации медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» взрослому населению в медицинских организациях Тюменской области, утвержденные приказом Департамента здравоохранения Тюменской области от 17 марта 2021 г. № 115. Такой подход позволяет обеспечить непрерывную комплексную медицинскую реабилитацию и преемственность на всех этапах. Благодаря подписанному Соглашению о сотрудничестве (№ 501-19/74/СВ от 14.11.2019) между Департаментом здравоохранения и Департаментом социального развития Тюменской области создан банк данных пациентов, перенесших острый коронарный синдром и (или) острые нарушения мозгового кровообращения с низким реабилитационным потенциалом. Гражданам, полностью или частично утратившим способность осуществлять самообслуживание, организуется оказание медико-социальной, в том числе социальной реабилитационной помощи [12, 13]. Таким образом, можно констатировать, что в Тюменской области за последние несколько лет сформировалась и функционирует региональная структурно-организационная модель оказания медицинской и социальной помощи по медицинской реабилитации. Кроме того, ведется мониторинг и анализ медико-социальных показателей у больных с цереброваскулярными болезнями в целом по области и отдельно по каждому муниципальному образованию, что позволяет своевременно выявлять дефекты организации медицинской помощи. В то же время отрицательная динамика показателя первичной инвалидности по цереброваскулярным заболеваниям в Тюменской области в период 2019–2021 гг. свидетельствует о необходимости принятия со стороны региональных органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья граждан новых управленческих решений, направленных на снижение инвалидности среди населения.

Согласно анализу уровня смертности взрослого населения от цереброваскулярных заболеваний, отмечается увеличение ее темпа роста в Российской Федерации за 2020–2021 гг. относительно 2019 г., при этом наиболее показательным по темпу роста стал 2020 г. – 107,1 %. (рис. 3). Во всех других анализируемых периодах динамика показателя как по росту, так и по снижению оказалась менее выраженной. К подобным же выводам относительно увеличения уровня смертности от цереброваскулярных заболеваний в период пандемии COVID-19 пришли авторы в статье о влиянии пандемии на динамику смертности населения в Дальневосточном федеральном округе: ее уровень на данной территории вырос с 550,2 на 100 000 населения до 602,1, то есть на 8,62 % [14]. При анализе данных показателя смертности населения в 2020 г. можно установить ее максимальные значения именно к концу года, что может косвенно свидетельствовать о причинно-следственных связях цереброваскулярных заболеваний и инфекции COVID-19.



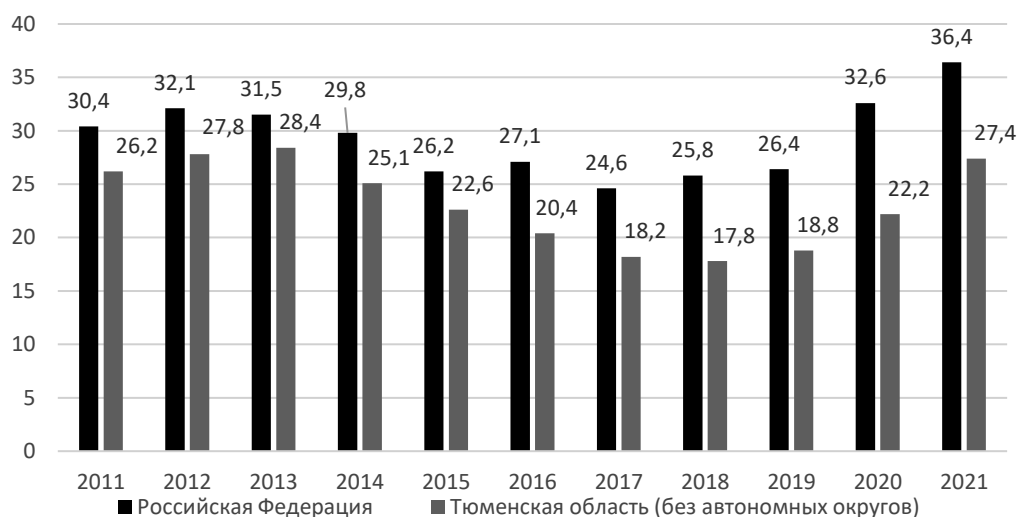


Рис. 2. Динамика первичной инвалидности взрослого населения по цереброваскулярным заболеваниям в Российской Федерации и Тюменской области (без автономных округов) за 2011–2021 гг. (на 10 тыс. человек)

Примечание: составлено по [9].

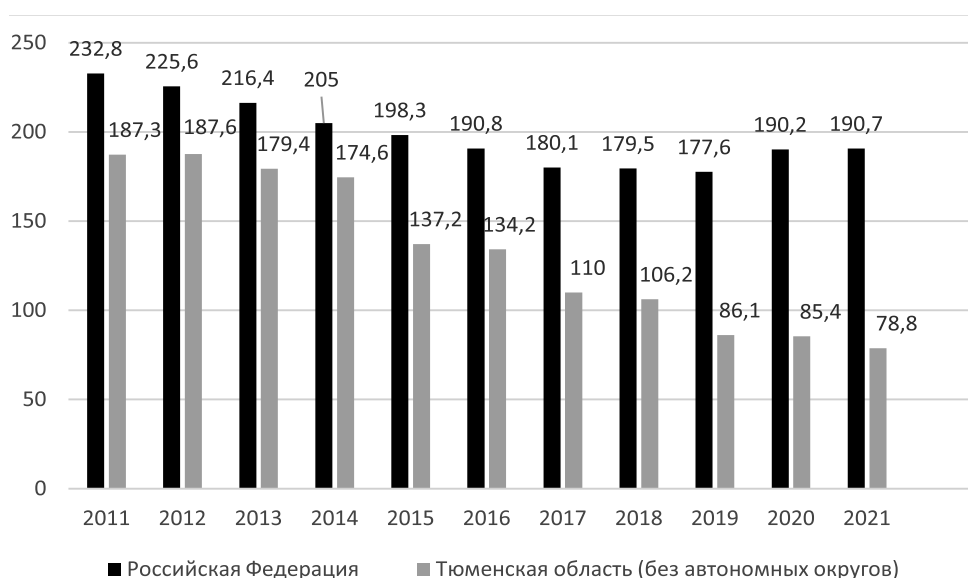


Рис. 3. Динамика смертности взрослого населения от цереброваскулярных заболеваний в Российской Федерации и Тюменской области (без автономных округов) за 2011–2021 гг. (на 100 тыс. человек)

Примечание: составлено по [9].

В отличие от Российской Федерации в целом показатель смертности взрослого населения от цереброваскулярных заболеваний в Тюменской области с 2012 г. устойчиво снижается, в том числе в период пандемии COVID-19. В то же время показательно, что в 2021 г. у 76,1% из всех умерших, у которых COVID-19 был сопутствующим заболеванием, в качестве основной причины смерти значились болезни системы кровообращения. Тем не менее, очевидно, что полученные данные свидетельствуют и о фундаментальных успехах региональной системы здравоохранения. Согласно региональной программе по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Тюменской области доля пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, поступивших в первые 4 часа после появления первых симптомов, за последние годы увеличилась, что открывает так необходимое «окно возможностей» для проведения тромболиза (за 2021 г.

увеличение в 2 раза в сравнении с 2020 г.) и эндоваскулярной тромбэктомии (за 2021 г. увеличение на 220% в сравнении с 2020 г.). Это позволяет минимизировать последствия цереброваскулярных заболеваний, снизить уровень инвалидизации пациентов. Благодаря своевременной госпитализации в 2021 г. на базе Областной клинической больницы № 1 пяти пациентам были выполнены уникальные гибридные операции: внутрисосудистая тромбэкстракция с одномоментной каротидной эндартерэктомией. На территории региона имеется ведущая научная организация – Тюменский кардиологический научный центр, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН. В рамках реализации плана мероприятий региональной программы с 2020 г. на базе многопрофильного консультативно-диагностического центра был открыт кардиологический центр для оказания амбулаторной помощи населению.

нию Тюменской области по профилю «кардиология». Активно реализуются проекты по совершенствованию организации первичной специализированной медико-санитарной помощи с применением бережливых технологий, системы менеджмента качества, дизайн-мышления, организации эффективной навигации, маршрутизации и логистики потоков пациентов [15]. Таким образом, изучение успешного опыта реализации ряда региональных программ, развитие телемедицинских технологий, дистанционной реабилитации и скрининга, законодательных инициатив Тюменской области является перспективным направлением для тиражирования опыта региона на другие субъекты Российской Федерации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка динамики ключевых демографических показателей относительно цереброваскулярных заболеваний с 2011 по 2021 гг. в Тюменской области (без автономных округов) и в Российской Федерации позволяет установить, что пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 сказалась на показателях первичной заболеваемости, смертности и инвалидности взрослого населения от цереброваскулярных заболеваний. С точки зрения анализа динамических рядов 2020 г. стал сложно оцениваемым периодом по причине значительной турбулентности в организации медицинской помощи населению Российской Федера-

ции, прежде всего за счет пересечения потоков, ограничения и полного прекращения оказания плановой помощи, проведения профилактических медицинских осмотров и диспансеризации в начале распространения инфекции COVID-19. Период 2021–2022 гг., характеризующийся относительной стабилизацией ситуации с оказанием медицинской помощи населению, оказался более показательным для оценки наличия возможных причинно-следственных связей между новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и цереброваскулярными заболеваниями. При этом в сравнительном аспекте по первичной заболеваемости, смертности и инвалидности взрослого населения от цереброваскулярных заболеваний Тюменская область характеризуется более стабильной динамикой относительно Российской Федерации. Изучение успешного опыта реализации ряда региональных программ, развития телемедицинских технологий, дистанционной реабилитации и скрининга, законодательных инициатив Тюменской области является перспективным направлением для тиражирования опыта региона на другие субъекты Российской Федерации.

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

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

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733.
2. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273.
3. Ramadan M. S., Bertolino L., Zampino R. et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: A systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(9):1250–1261.
4. Bavishi C., Bonow R. O., Trivedi V. et al. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(5):682–689.
5. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069.
6. Аксельров М. А., Алимова М. М., Барадулин А. А. и др. COVID-19: первый опыт. 2020 : коллективная моногр. / под ред. проф. П. Б. Зотова. Тюмень : ВекторБук, 2021. 463 с.
7. Шульга А. С. Закономерности развития сердечно-сосудистых нарушений у больных COVID-19: краткий обзор литературы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Т. 1, № 84. С. 127–136.
8. Arévalos V., Ortega-Paz L., Rodríguez-Arias J. J. et al. Acute and chronic effects of COVID-19 on the cardiovascular system. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(10):128.
9. Здоровье населения Тюменской области (без автономных округов) и деятельность учреждений здравоохранения в 2021 году: статистические материалы. Тюмень : Айвекс, 2022. 352 с.
10. Щепин В. О., Лебедева Д. И., Решетникова Ю. С. и др. Эффективность деятельности регионального сосудистого центра при остром нарушении мозгового кровообращения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019. Т. 27, № 5. С. 808–812.
11. Щербакова Е. М. Заболеваемость населения России, 2020–2021 годы // Демоскоп weekly. 2022. № 939–940. С. 1–30.
12. Павлова Н. В. Анализ динамики численности населения Тюменской области как основного медико-демографического показателя // Приложение математики в экономических и технических исследованиях. 2019. № 1. С. 54–62.

### REFERENCES

1. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733.
2. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273.
3. Ramadan M. S., Bertolino L., Zampino R. et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: A systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(9):1250–1261.
4. Bavishi C., Bonow R. O., Trivedi V. et al. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(5):682–689.
5. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069.
6. Akselrov M. A., Alimova M. M., Baradulin A. A. et al. COVID-19: pervyi opyt. 2020. Collective monograph. Zotov P. B., editor. Tyumen: VektorBuk; 2021. 463 p. (In Russian).
7. Shulga A. S. Patterns of development of cardiovascular disorders in patients with COVID-19 (brief review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2022;1(84):127–136. (In Russian).
8. Arévalos V., Ortega-Paz L., Rodríguez-Arias J. J. et al. Acute and chronic effects of COVID-19 on the cardiovascular system. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(10):128.
9. Zdorove naseleniia Tiimenskoi oblasti (bez avtonomnykh okrugov) i deiatelnost uchrezhdenii zdravookhraneniia v 2021 godu. Statistical materials. Tyumen: Aiveks; 2022. 352 p. (In Russian).
10. Shchepin V. O., Lebedeva D. I., Reshetnikova Yu. S. et al. The efficiency of functioning of regional vascular center in case of acute disorder of cerebral blood circulation. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2019;27(5):808–812. (In Russian).
11. Shcherbakova E. M. Zaboлеваemost naseleniia Rossii, 2020–2021 gody. *Demoskop weekly.* 2022;(939–940):1–30. (In Russian).
12. Pavlova N. V. Analysis of the population dynamics of Tyumen region as the main medico-demographic indicator. *Prilozhenie matematiki v ekonomicheskikh i tekhnicheskikh issledovaniakh.* 2019;(1):54–62. (In Russian).

13. Фахретдинов В. В., Брынза Н. С., Курмангулов А. А. Современные подходы к реабилитации пациентов, перенесших инсульт // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т. 18, № 2. С. 182–189.
14. Колосов В. П., Манаков Л. Г., Полянская Е. В. и др. Влияние пандемии COVID-19 на динамику смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. № 82. С. 8–20.
15. Курмангулов А. А., Решетникова Ю. С., Брынза Н. С. Эффективная навигация в медицинских организациях. Тюмень : Айвекс, 2021. 352 с.
13. Fakhretdinov V. V., Brynza N. S., Kurmangulov A. A. Modern approaches to rehabilitation of patients after stroke. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(2):182–189. (In Russian).
14. Kolosov V. P., Manakov L. G., Polyanskaya E. V. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on mortality dynamics in the Far Eastern Federal District. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2021;(82):8–20. (In Russian).
15. Kurmangulov A. A., Reshetnikova Yu. S., Brynza N. S. Effektivnaia navigatsiia v meditsinskikh organizatsiiakh. Tyumen: Aiveks; 2021. 352 p. (In Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**А. А. Курмангулов** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник.

**М. Ю. Бачурина** – ординатор, врач-педиатр.

**Н. А. Гаджиев** – ординатор, врач-педиатр.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**A. A. Kurmangulov** – Candidate of Sciences (Medicine), Researcher.

**M. Yu. Bachurina** – Medical Resident, Pediatrician.

**N. A. Gadzhiev** – Medical Resident, Pediatrician.

# ЭМПАГЛИФЛОЗИН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА

Владимир Александрович Разин<sup>1✉</sup>, Анастасия Александровна Царева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

<sup>2</sup>Ульяновская областная клиническая больница, кардиологическое отделение № 2, Ульяновск, Россия

<sup>1</sup>razin1975@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>

<sup>2</sup>nastasya\_zareva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0867-3597>

**Аннотация.** Цель – оценка влияния эмпаглифлозина на желудочковые нарушения ритма и поздние потенциалы желудочков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса любой этиологии по результатам обследования 35 пациентов мужчин ( $61,7 \pm 11,2$  года), получающих стандартную терапию, и через 6 месяцев после добавления к терапии эмпаглифлозина 10 мг. Проводилась эхокардиоскопия, электрокардиография в 12 отведениях, сигнал-усредненная электрокардиография и суточное мониторирование электрокардиографии. После добавления к стандартной терапии 10 мг эмпаглифлозина отмечено статистически значимое снижение: на 67,7 % ( $p = 0,001$ ) – количества одиночных желудочковых экстрасистол, на 74,5 % ( $p < 0,001$ ) – эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии, на 31 % – частоты регистрации поздних потенциалов желудочков ( $\chi^2 = 5,51$ ;  $p = 0,019$ ), а также наблюдалась статистически незначимая тенденция к росту фракции выброса ( $p > 0,05$ ).

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2, эмпаглифлозин, желудочковые аритмии

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

**Для цитирования:** Разин В. А., Царева А. А. Эмпаглифлозин в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью, его влияние на желудочковые нарушения ритма // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 59–62. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-59-62.

## Original article

## EMPAGLIFLOZIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE, AND ITS EFFECT ON VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

Vladimir A. Razin<sup>1✉</sup>, Anastasiya A. Tsareva<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Cardiology Department No. 2, Ulyanovsk, Russia

<sup>1</sup>razin1975@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>

<sup>2</sup>nastasya\_zareva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0867-3597>

**Abstract.** The study aims to assess empagliflozin affecting ventricular dysrhythmia and late potential of ventricles in patients with chronic heart failure with low etiology ejection fraction. The study included 35 male patients ( $61.7 \pm 11.2$  years old) who received standard therapy, followed by 10 mg empagliflozin in 6 months. The examination included echocardiography, 12-leads electrocardiography, signal-averaged electrocardiography, and daily electrocardiography monitoring. 10 mg empagliflozin added to the standard therapy provided for a statistically significant decrease in the number of single premature heart beats by 67.7 % ( $p = 0.001$ ), in the episodes of unstable ventricular tachycardia by 74.5 % ( $p = 0.001$ ), in the frequency of late ventricular potential by 31 % ( $\chi^2 = 5.51$ ;  $p = 0.019$ ), and for a statistically insignificant trend to ejection fraction increase ( $p > 0.05$ ).

**Keywords:** chronic heart failure with low ejection fraction, inhibitors of natrium–glucose co-transporter 2, empagliflozin, ventricular arrhythmias

**Code:** 3.1.18. Internal Diseases.

**For citation:** Razin V. A., Tsareva A. A. Empagliflozin in the treatment of patients with chronic heart failure, and its effect on ventricular arrhythmias. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):59–62. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-59-62.

## ВВЕДЕНИЕ

Основной проблемой хронической сердечной недостаточности (ХСН) является высокая вероятность возникновения жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма, внезапной сердечной смерти (ВСС), которые связаны с нарушениями процессов реполяризации желудочков [1]. Применение существующих антиаритмических препаратов ограничено у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСННФВ) или в силу абсолютных противопоказаний, или ввиду отсутствия прогностической значимости, за исключением, пожалуй, лишь  $\beta$ -блокаторов. У ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 (ингибиторы SGLT2), применяемых с целью контроля уровня гликемии, относительно недавно также выявлен выраженный кардиопротективный эффект в виде снижения риска прогрессирования сердечной недостаточности, отчетливого снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2], однако мало что известно об их антиаритмических свойствах.

В исследовании EMPA-REG OUTCOMES (2015 г.) [3], в которое были включены 7 020 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2 типа), осложненным сердечно-сосудистыми заболеваниями, находившихся под наблюдением в течение 192 недель, было показано, что добавление к лечению эмпаглифлозина на 14 % уменьшило количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (кардиоваскулярная смерть, нефатальные острые нарушения мозгового кровообращения и инфаркты миокарда). В группе с приемом эмпаглифлозина, по сравнению с группой плацебо, количество смертей от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшилось на 38 %, число госпитализированных случаев с декомпенсированной сердечной недостаточностью уменьшилось на 35 %, а общий уровень смертности снизился на 32 %. В исследовании DAPA-HF, целью которого была оценка частоты наступления комбинированных исходов (любой желудочковой аритмии, остановки сердца с применением реанимационных мероприятий или ВСС), при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии ХСН комбинированный исход был отмечен у 140 из 2 373 пациентов (5,9 %), а в группе плацебо – у 175 из 2 371 пациентов (7,4 %) ( $p < 0,05$ ) [4].

В настоящее время проводятся несколько многоцентровых исследований (EMPA-ICD, ERASE), целью которых является изучение количества клинически значимых желудочковых аритмий у пациентов с сердечной недостаточностью с НФВ. Исследование EMPA-ICD – первое проспективное многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное иницированное клиническое исследование, в котором проводится оценка влияния ингибитора SGLT2 на клинически значимые желудочковые аритмии у пациентов с СД 2 типа и имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором. В одной из стадий проводимого исследования планируется также изучение концентрации кетонов и катехоламинов в крови через 24 недели после лечения препаратом по сравнению с исходным уровнем [5].

Имеются сведения лишь о небольших клинических испытаниях ингибиторов SGLT2, прямо или косвенно указывающих на положительный антиаритмогенный эффект посредством изменения метаболических процессов в кардиомиоцитах, воздействия на ионные

обмены в клетках сердца, на симпатическую нервную систему, однако точные механизмы действия ингибиторов SGLT2, влияющие на нарушения ритма сердца, до конца не изучены.

Так, в одном небольшом двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании, направленном на выявление быстрых эффектов дапаглифлозина, в котором принимали участие пациенты с СД 2 типа с ХСННФВ, было выявлено, что дапаглифлозин обладает антиаритмическим эффектом: наблюдалось снижение частоты желудочковых эктопий с 1,4 % (0,1; 2,9) до 0,2 % (0,1; 1,4),  $p < 0,05$  и увеличение маркера вариабельности сердечного ритма SDNN с 70 мс (58, 90) до 74 мс (62, 103),  $p < 0,05$  [6].

Ретроспективный анализ данных исследования DAPA-HF показал, что наблюдаемые положительные эффекты дапаглифлозина могут включать клеточные механизмы, замедляющие прогрессирование ХСННФВ [7]. Проведено несколько доклинических исследований, которые позволили понять, как именно механизмы SGLT2 могут обеспечить защиту от ХСН и сердечных аритмий. К ним относятся снижение прайминга и активации инфламмосомы сердечной NLRP3 [7, 8], ингибирование позднего компонента сердечного натриевого тока [8] и натрий-водородного обменника [9]. SGLT2 также может обеспечивать защиту от структурного и, возможно, электрического ремоделирования за счет полезных гемодинамических и метаболических изменений, а также изменений симпатического и парасимпатического тонуса. Как заявляют исследователи, положительное влияние SGLT2 на сердечно-сосудистые исходы является эффектом данного класса препаратов и наблюдалось во всех различных SGLT2, протестированных на сегодняшний день [10].

**Цель** – оценить влияние эмпаглифлозина на желудочковые нарушения ритма и поздние потенциалы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное проспективное исследование за период 2021–2023 гг. 35 пациентов мужского пола, находившихся на амбулаторном лечении по поводу сердечной недостаточности, средний возраст составил  $61,7 \pm 11,2$  года. Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с ХСННФВ любой этиологии, установленной согласно актуальным клиническим рекомендациям МЗ РФ 2020 г. [1], получающие стандартную терапию ХСН (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов). Критерии исключения: обострение любой сопутствующей патологии, применение гибридной терапии.

Для диагностики основной патологии, приведшей к ХСН и собственно ХСН, использован весь арсенал актуальных инструментальных методов исследования, рекомендованных согласно действующим клиническим рекомендациям на экспертном оборудовании: электрокардиография (ЭКГ) с 12 отведениями, эхокардиокопия (ЭХО-КС) по Симпсону, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ), сигнал-усредненная ЭКГ (СУ-ЭКГ). Обследование пациентов проводилось исходно на фоне длительной стандартной терапии ХСН и через 6 месяцев после добавления к терапии эмпаглифлозина 10 мг. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10.

При описании данных при нормальном распределении использовали среднее (М) и стандартное отклонение (SD), квартили Q (25–75). Для сравнения двух независимых выборок использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента (при нормальном распределении). Для сравнения качественных показателей применяли критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Включенные в исследование пациенты обращались за медицинской помощью планово с ранее верифицированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые осложнились хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, которая верифицирована исходно при включении в исследование. ХСНФВ была дополнительно подтверждена наличием ФВ  $< 40\%$  на ЭХО-КС и концентрацией в крови NT-proBNP  $> 35$  пг/мл. Все пациенты до включения в исследование длительно (не менее 6 месяцев) получали стандартную терапию ХСН с ФВ  $< 40\%$  (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов). Затем всем пациентам дополнительно проводили суточное мониторирование ХМ-ЭКГ, СУ-ЭКГ, после чего к стандартной терапии ХСНФВ добавляли ингибитор SGLT2 эмпаглифлозин 10 мг. Через 6 месяцев постоянной терапии с добавлением эмпаглифлозина пациентов повторно обследовали (ЭХО-КС, ХМ-ЭКГ и СУ-ЭКГ).

По данным ХМ-ЭКГ, в ходе проведенного исследования через 6 месяцев после присоединения к стандартной терапии 10 мг эмпаглифлозина отмечено статистически значимое снижение на 67,7 % количества одиночных желудочковых экстрасистол (ЖЭС) с  $1258,2 \pm 904,6$  в сутки исходно до  $405,4 \pm 235,5$  в сутки ( $p = 0,001$ ). Также отмечалось снижение на 74,5 % эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ): с  $4,71 \pm 3,43$  в сутки исходно до  $1,20 \pm 1,14$  – после лечения ( $p < 0,001$ ).

Однако по данным ЭХО-КС, на фоне терапии эмпаглифлозином не получено существенных различий по структурным показателям сердца: КДР ЛЖ до начала лечения составила  $70,18 \pm 10,8$  мм и после –  $66,8 \pm 13,9$  мм ( $p = 0,09$ ); КДО ЛЖ составила  $263,86 \pm 91,4$  мл до начала лечения и  $243,8 \pm 120,8$  мл – после ( $p = 0,93$ ). Выявлено некоторое уменьшение объема левого предсердия:  $103,0 \pm 30,0$  мл до начала

терапии и  $91,4 \pm 30,6$  мл через 6 месяцев от начала терапии эмпаглифлозином ( $p = 0,11$ ). Отмечается тенденция к нарастанию на 15,1 % ФВ:  $35,1 \pm 8,69\%$  исходно и  $40,5 \pm 10,87\%$  – на фоне лечения ( $p = 0,15$ ).

При проведении СУ-ЭКГ пациентам с ХСНФВ на стандартной терапии у 29 пациентов (82,5 %) зарегистрированы поздние потенциалы желудочков (ППЖ), а через 6 месяцев после присоединения к терапии 10 мг эмпаглифлозина ППЖ зарегистрированы у 20 пациентов (57,1 %). Данное изменение имело статистическую значимость (Chi-square = 5,51;  $p = 0,019$ ).

Отсутствие статистически значимого различия при сравнении таких показателей, как конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), фракции выброса (ФВ), объясняется сравнительно небольшой группой исследуемых пациентов и недостаточным временем наблюдения. Учитывая то, что исследование продолжается и происходит увеличение числа исследуемых пациентов, вероятно, по мере увеличения времени наблюдения за пациентами и роста числа пациентов, включенных в исследование, статистическая значимость будет иной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования было показано, что включение в стандартную терапию хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса 10 мг эмпаглифлозина через 6 месяцев приводит к улучшению электрофизиологических свойств миокарда, что выразилось в снижении частоты регистрации поздних потенциалов желудочков, количества одиночных желудочковых экстрасистол и эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии. Учитывая появляющиеся доказательства антиаритмической активности ингибиторов SGLT2 рецепторов, которые основаны на данных ретроспективных анализов ранее проведенных клинических испытаний и ряда доклинических исследований клеточных механизмов, ожидается, что новые испытания и доклинические исследования, специально разработанные для изучения антиаритмической эффективности SGLT2, станут ключевыми направлениями для данного класса препаратов в ближайшем будущем.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хроническая сердечная недостаточность: клинич. рекомендации. 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 4083. DOI 10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Ni L., Yuan C., Chen G. et al. SGLT2i: Beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):98.
3. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–2128.
4. Curtain J. P., Docherty K. F., Jhund P. S. et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3727–3738.
5. Fujiki S., Iijima K., Okabe M. et al. Placebo-controlled, double-blind study of empagliflozin (EMPA) and implantable cardioverter-defibrillator (EMPA-ICD) in patients with type 2 diabetes (T2DM): rationale and design. *Diabetes Ther.* 2020;11(11):2739–2755.

## REFERENCES

1. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. DOI 10.15829/1560-4071-2020-4083. (In Russian).
2. Ni L., Yuan C., Chen G. et al. SGLT2i: Beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):98.
3. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–2128.
4. Curtain J. P., Docherty K. F., Jhund P. S. et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3727–3738.
5. Fujiki S., Iijima K., Okabe M. et al. Placebo-controlled, double-blind study of empagliflozin (EMPA) and implantable cardioverter-defibrillator (EMPA-ICD) in patients with type 2 diabetes (T2DM): rationale and design. *Diabetes Ther.* 2020;11(11):2739–2755.

6. Ilyas F., Jones L., Tee S. L. et al. Acute pleiotropic effects of dapagliflozin in type 2 diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction: A crossover trial. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):4346–4352.
7. Byrne N. J., Matsumura N., Maayah Z. H. et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2020;13(1):e006277.
8. Philippaert K., Kalyanamoorthy S., Fatehi M. et al. Cardiac late sodium channel current is a molecular target for the sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin. *Circulation.* 2021;143(22):2188–2204.
9. Uthman L., Baartscheer A., Bleijlevens B. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, lowering of cytosolic Na<sup>+</sup> and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61(3):722–726.
10. Light P. E. Decoding the effects of SGLT2 inhibitors on cardiac arrhythmias in heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3739–3740.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****В. А. Разин** – доктор медицинских наук, доцент, профессор.**А. А. Царева** – врач-кардиолог.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****V. A. Razin** – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Professor.**A. A. Tsareva** – Cardiologist.

# ОСОБЕННОСТИ СОЗДАНИЯ БАЗЫ ДАННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ БИОБАНКА

Максим Юрьевич Донников<sup>1</sup>, Анна Владимировна Морозкина<sup>2✉</sup>,  
Людмила Васильевна Коваленко<sup>3</sup>, Федор Федорович Иванов<sup>4</sup>,  
Илья Михайлович Филиппов<sup>5</sup>, Артем Алексеевич Уколов<sup>6</sup>

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

<sup>1</sup>donnikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>

<sup>2</sup>morozkina\_av@surgu.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-0547-4959>

<sup>3</sup>medsurdirector@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5708-7328>

<sup>4</sup>IvanovFF@surgu.ru, <https://orcid.org/0009-0004-5959-5923>

<sup>5</sup>partyneverkilled@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-5577-0566>

<sup>6</sup>123456789z492@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-9643-2029>

**Аннотация.** Цель – описание структуры и возможностей информационной модульной базы данных сопроводительной информации биологических образцов (крови и ее компонентов, геномной ДНК) для биобанка Медицинского института СурГУ.

**Ключевые слова:** база данных, биобанк, образцы биологического материала

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

**Для цитирования:** Донников М. Ю., Морозкина А. В., Коваленко Л. В., Иванов Ф. Ф., Филиппов И. М., Уколов А. А. Особенности создания базы данных биологических образцов для биобанка // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 63–67. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-63-67.

Original article

## FEATURES OF DEVELOPING A BIOBANK'S DATABASE OF BIOLOGICAL SAMPLES

Maksim Yu. Donnikov<sup>1</sup>, Anna V. Morozkina<sup>2✉</sup>, Lyudmila V. Kovalenko<sup>3</sup>,  
Fedor F. Ivanov<sup>4</sup>, Ilya M. Filippov<sup>5</sup>, Artem A. Ukolov<sup>6</sup>

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

<sup>1</sup>donnikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>

<sup>2</sup>morozkina\_av@surgu.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-0547-4959>

<sup>3</sup>medsurdirector@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5708-7328>

<sup>4</sup>IvanovFF@surgu.ru, <https://orcid.org/0009-0004-5959-5923>

<sup>5</sup>partyneverkilled@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-5577-0566>

<sup>6</sup>123456789z492@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-9643-2029>

**Abstract.** The study aims to describe a structure and functions of an information module database of biological samples associated information (blood and its components, genome DNA) for the biobank of the Medical Institute at Surgut State University.

**Keywords:** database, biobank, biological samples

**Code:** 3.3.3 Pathophysiology.

**For citation:** Donnikov M. Yu., Morozkina A. V., Kovalenko L. V., Ivanov F. F., Filippov I. M., Ukolov A. A. Features of developing a biobank's database of biological samples. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):63–67. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-63-67.

### ВВЕДЕНИЕ

За последние годы с открытием биобанков в научно-исследовательских целях в Российской Федерации возникла необходимость в создании интегрированных баз сопроводительной информации для прове-

дения исследований с участием различных научных коллективов внутри государства и за его пределами.

База данных (БД) – совокупность данных, организованных по определенным правилам, включающая



общие принципы их описания, хранения и манипулирования [1]. В настоящее время нет общих стандартов для создания БД и систем управления данными биобанков, поэтому полнота и описание сильно варьируют в разных БД [2].

База данных может быть частью отдельного биобанка, однако в настоящее время появляются виртуальные БД, в которых хранится информация об образцах из реестра биобанков всей страны или даже нескольких государств [3]. В таком случае важно, чтобы базы создавались по одному принципу и могли быть конвертированы в общую БД.

Согласно классификации биологических БД по цели создания выделяют: научно-исследовательские, терапевтические и криминалистические БД. Научно-исследовательские подразделяются на популяционные, клинические и БД редких болезней [3].

В 2022 г. на базе Научно-образовательного центра (НОЦ) Медицинского института (МИ) Сургутского государственного университета (СурГУ) был создан научно-исследовательский нозологически-ориентированный (disease-oriented) биобанк для хранения образцов биоматериала (цельной крови и ее компонентов, геномной ДНК). В пяти коллекциях биобанка МИ СурГУ собраны образцы биоматериала доноров, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, и доноров с постковидным синдромом, с патологией эндокринной системы, онкологическими заболеваниями (преимущественно рака желудка и колоректального рака), с патологией беременности и другими нарушениями репродукции, а также образцы биоматериала группы условно здоровых доноров (контрольная группа). Важной особенностью биологических коллекций является сбор и хранение образцов биоматериала представителей коренных народов ханты и манси, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры [4].

В связи с этим возникла необходимость в систематизации информации, ассоциированной с биологическими образцами, в виде создания специализированной БД.

**Цель** – описание разработки информационной модульной базы данных биологических образцов для биобанка Медицинского института СурГУ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

К марту 2023 г. включительно в коллекции биобанка НОЦ МИ СурГУ было собрано 4 237 образцов крови и ее компонентов 534 доноров. До марта 2023 г. сопроводительная информация хранилась в таблицах Microsoft Excel, однако при «ручном» заполнении таблиц и отсутствии системы управления данными часто возникали опечатки и ошибки, а процесс внесения и корректировки данных был длительным и трудоемким.

Для создания автоматизированной системы (АС) управления данными было разработано программное обеспечение (ПО) в среде Microsoft Visual Studio-2019 на языке программирования C# – автоматизированная база данных (АБД) «Биобанк». При проектировании АС были использованы управляющие данные ГОСТ Р ИСО 20387-2021 «Биотехнология. Биобанкинг. Общие требования» и ряд положений Устава СурГУ, разработана инфологическая, функциональная и физическая модели с подробным описанием атрибутов. В качестве СУБД использовалась PostgreSQL. АБД «Биобанк» состоит из управляющего данными моду-

ля Main.cs и шести модулей, обеспечивающих функционирование. Интерфейс ПО соответствует принципу дружелюбности (user-friendly) для пользователя, как правило, специалиста с базовым образованием в области медицины и биологических наук, который обеспечен пошаговой инструкцией-руководством для работы с АБД «Биобанк» в нескольких режимах: добавления записей, удаления, редактирования, поиска. Предусмотрена возможность резервирования и восстановления БД. Для использования разработанного ПО достаточно операционной системы Windows 8/10.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе научной литературы подробное описание БД встречается намного реже, чем публикации по организации биобанков, подготовке и хранению образцов [2, 5, 6]. Чаще всего это связано с тем, что БД биобанка создается под определенный научно-исследовательский проект, а ее архитектура является объектом интеллектуального права и разглашению не подлежит.

При разработке структуры БД необходимо учитывать не только требования ученых конкретного исследования, но и возможность использования медико-биологической информации для будущих научных изысканий, например, в связи с появлением новых технологий анализа генов и геномов [7].

При проектировании БД биобанка НОЦ МИ СурГУ, по результатам анализа публикаций, посвященных данной проблеме [2, 4, 8, 9], были учтены основные принципы создания такого рода информационных ресурсов. Анализ примеров программного обеспечения с аналогичными задачами показал, что в отличие от коммерческих российских разработок, например, «Геном-эксперт. Биобанк» (ООО «Геном Эксперт»), и зарубежных – GeneLink (National Human Genome Research Institute – NHGRI, США), ISBER (International Society for Biological and Environmental Research), БД НОЦ МИ СурГУ нетребовательна к серверному оборудованию и, в отличие от БД НИИ медицинской генетики СО РАМН и БД CRUD-System Сибирского государственного медицинского университета, доступна для научных сотрудников СурГУ [2, 9].

ПО АБД «Биобанк» представляет собой приложение, позволяющее экспортировать данные в формате \*.xls, осуществлять их редактирование/добавление/удаление и состоит из шести взаимосвязанных блоков (рис. 1).

Каждый из блоков выполняет свою функцию: AuthorizationForm.cs – авторизация пользователя; Form1.cs – главная форма; DBQueries.cs – обеспечение напрямую взаимодействующих с БД функций; DGVFuncs.cs – работающие с таблицами функции; DBDumpRestore – функции резервирования и восстановления данных; Etcetera.cs – функции вне категории.

Важными этапами работы с БД является этап описания образцов биоматериала и преаналитический этап для обеспечения условий качественного анализа результатов исследований [10]. Все сведения и биоматериалы, внесенные в биобанк на основании добровольного информированного согласия донора, подлежат анонимизации. БД могут быть и персонифицированными [9, 11], но большинство авторов считают, что информация в научно-исследовательских БД должна быть анонимной, и случаи утечки данных не

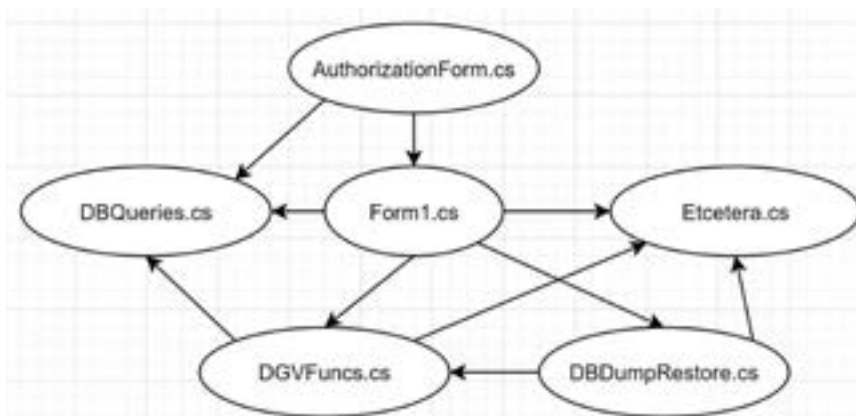


Рис. 1. Программное обеспечение для автоматизированной системы

должны нарушать права граждан на тайну и неприкосновенность персональных данных [12]. Для АБД «Биобанк» был разработан уникальный код образца, состоящий из букв и цифр, обозначающих: порядковый номер в коллекции, буквенное название коллекции, год принятия образца на хранение, например: 89K23W – образец цельной крови (W, whole blood) №89 коллекции «КардиоГен» поступившей в 2023 г.

Дополнительной защитой при работе с АБД «Биобанк» является создание трехуровневого допуска: администратор, оператор, пользователь.

Информированное согласие каждого донора, сдавшего образцы биоматериала в биобанк, заполняется в бумажном виде и размещается в виде его скан-копии в программе как вложение на весь срок хранения образца крови, ее компонентов или гДНК.

Информация в БД состоит из нескольких разноплановых блоков:

1. Подробное описание биологического образца (код образца, время забора, ФИО операторов, ответ-

ственных за отбор, транспортировку, принятие и размещение образца в хранилище, температурный режим хранения и все его последующие перемещения);

2. Информация о доноре (персональный код, дата рождения, пол, раса – европеоидная/монголоидная/негроидная, сведения о диагнозе).

3. Информация об исследовании образца (дата, метод исследования, названия применяемых реактивов, оборудования для исследования и их результаты). В данном блоке в основном содержится информация о гДНК, выделенном из образца: объем, концентрация и оценка качества.

4. Результаты молекулярно-генетического анализа образцов (результаты секвенирования в формате ab1, vcf, файлы данных результатов амплификации в режиме реального времени, плавления, гель-документирования).

Данная информация при построении физической модели записана в 24 связанные между собой таблицы (рис. 2).



Рис. 2. Физическая модель базы данных биобанка Медицинского института

Для оценки эффективности работы АБД «Биобанк» учет принятия образцов биоматериала на хранение ведется для каждой коллекции отдельно. За полтора года функционирования биорепоzitория НОЦ МИ СурГУ прирост количества образцов в коллекции «Патология беременности» происходил неравномерно, что связано с физическим перемещением первичной базы по сбору образцов в БУ ХМАО-Югры «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства», поэтому организационные проблемы сказались на снижении количества принимаемых образцов (рис. 3). Среднемесячный прирост образцов в 2022 г. составил 47,5 ед., в первом квартале 2023 г. снизился до 16, однако уже в марте увеличился до 36 образцов.

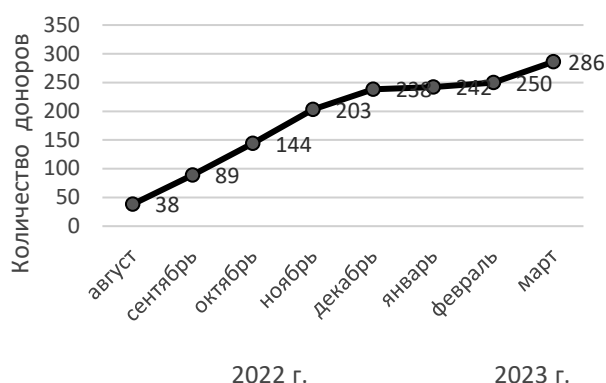


Рис. 3. Динамика поступления образцов в коллекцию «Патология беременности» АБД «Биобанк»

Поступление образцов биоматериала доноров с патологией сердечно-сосудистой системы в БД коллекции «КардиоГен» в 2023 г. было равномерным и составило 17 образцов ежемесячно (рис. 4).

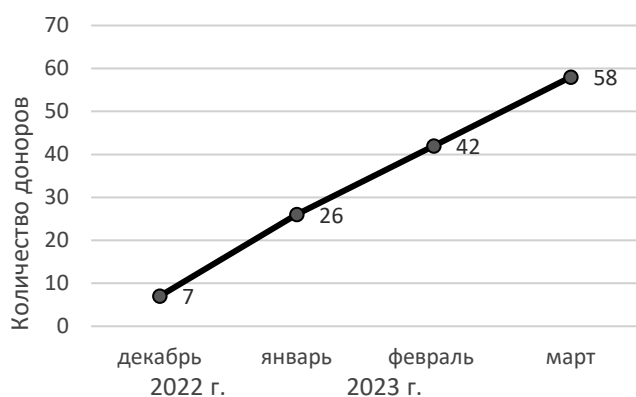


Рис. 4. Динамика поступления образцов в коллекцию «КардиоГен» АБД «Биобанк»

Эффективный сбор материалов и пополнение БД биобанка информацией об образцах биоматериала пациентов с онкологическими заболеваниями (коллекция «ОнкоПатология») определяется рядом организационных моментов, связанных с нестабильным состоянием потенциальных доноров. Увеличение поступивших образцов биоматериала в БД коллекции «ОнкоПатология» в начале 2023 г. по сравнению с 2022 г. обусловлено вовлечением врачей-онкологов в научно-исследовательскую работу и активным рекрутингом пациентов для пополнения биобанка биоматериалами (рис. 5).

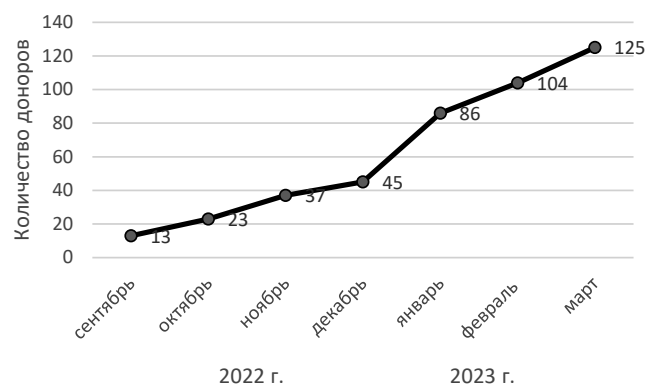


Рис. 5. Динамика поступления образцов в коллекцию «ОнкоПатология» АБД «Биобанк»

Так, если среднемесячный прирост образцов коллекции «ОнкоПатология» в 2022 г. составил 11 ед., то уже в первом квартале 2023 г. увеличился до 26 ед. ежемесячно, т.е. более чем в два раза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанная автоматизированная база данных для организации работы биобанка обеспечивает оперативное наполнение, надежное хранение и эффективное использование сопроводительной информации. Однако используемая актуальная версия АБД «Биобанк» пока не поддерживает сетевой вариант и не обеспечивает работу с темпоральными (временными) данными, что является предметом работы по улучшению текущей версии программного обеспечения.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Яценко Е. А., Иванов Ф. Ф., Егоров А. А. Курс лекций по базам данных. Сургут : Издат. центр СурГУ, 2014. Ч. 1. 96 с.
2. Буйкин С. В., Брагина Е. Ю., Конева Л. А. и др. Базы данных коллекций биологического материала: организация сопроводительной информации // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т. 11, № 1. С. 111–121.

## REFERENCES

1. Yatsenko E. A., Ivanov F. F., Egorov A. A. Kurs lektzii po bazam dannykh. Surgut: Surgut State University Publishing House; 2014. Pt. 1. 96 p. (In Russian).
2. Buikin S. V., Bragina E. Yu., Koneva L. A. et al. Databases of biological collection: Organization of associated information. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;11(1):111–121. (In Russian).

3. Болтанова Е. С., Имекова М. П. Виды биологических баз данных (биобанков) // Вестник Томского государственного университета. Право. 2021. № 41. С. 136–148.
4. Калинин Р. С., Голева О. В., Илларионов Р. А. и др. Формирование биобанка в структуре научных и лечебно-диагностических учреждений и перспективы межрегиональной интеграции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 11. С. 3401.
5. Покровская М. С., Борисова А. Л., Метельская В. А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 5. С. 2958.
6. ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General requirements for biobanking. URL: <https://www.iso.org/standard/67888.html> (дата обращения: 20.03.2023).
7. Копылова О. В., Ершова А. И., Покровская М. С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк «НМИЦ ТПМ»: анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 8. С. 3119.
8. Буйкин С. В., Брагина Е. Ю., Конева Л. А. Разработка структуры базы данных для биобанков // Якутский медицинский журнал. 2011. № 1. С. 71–73.
9. Гутор С. С., Энглевский Н. А., Прокудина Д. В. и др. Банк биологического материала: информационное сопровождение и физическое воплощение // Врач и информационные технологии. 2013. № 4. С. 31–39.
10. Сивакова О. В., Покровская М. С., Метельская В. А. и др. Международные правила описания биообразцов – важный фактор повышения качества научных исследований // Профилактическая медицина. 2019. Т. 22, № 6–2. С. 95–99.
11. Hallmans G., Vaught J. B. Best practices for establishing a biobank. In: Dillner, J., editor. Methods in biobanking. Methods in molecular biology. Vol 675. Totowa, NJ: Humana Press; 2011. p. 241–260.
12. Малеина М. Н. Правовой статус биобанка (банка биологических материалов человека) // Право. Журнал Высшей школы экономики. 2020. № 1. С. 98–117.
3. Boltanova E. S., Imekova M. P. The types of biological databases (biobanks). *Tomsk State University Journal of Law*. 2021;(41):136–148. (In Russian).
4. Kalinin R. S., Goleva O. V., Illarionov R. A. et al. Development of a biobank in the structure of scientific and diagnostic and treatment institutions and prospects for interregional integration. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):3401. (In Russian).
5. Pokrovskaya M. S., Borisova A. L., Metelskaya V. A. et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2958. (In Russian).
6. ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General requirements for biobanking. URL: <https://www.iso.org/standard/67888.html> (accessed: 20.03.2023).
7. Kopylova O. V., Ershova A. I., Pokrovskaya M. S. et al. Population-nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: Analysis of biosamples, principles of collecting and storing information. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3119. (In Russian).
8. Buikin S. V., Bragina E. Yu., Koneva L. A. Working out of database structure for biobanks. *Yakut Medical Journal*. 2011;(1):71–73. (In Russian).
9. Gutor S. S., Englevsky N. A., Prokudina D. V. et al. Bank of biosamples: Information management and physical implementation. *Medical Doctor and IT*. 2013;(4):31–39. (In Russian).
10. Sivakova O. V., Pokrovskaya M. S., Metelskaya V. A. et al. International rules for description of biospecimens are an important factor in improving the quality of researches. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(6–2):95–99. (In Russian).
11. Hallmans G., Vaught J. B. Best practices for establishing a biobank. In: Dillner, J., editor. Methods in biobanking. Methods in molecular biology. Vol 675. Totowa, NJ: Humana Press; 2011. p. 241–260.
12. Maleina M. N. Legal status of the biobank (bank of biological human material). *Law. Journal of the Higher School of Economics*. 2020;(1):98–117. (In Russian).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

**А. В. Морозкина** – кандидат биологических наук, научный сотрудник.

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

**Ф. Ф. Иванов** – кандидат технических наук, профессор.

**И. М. Филиппов** – студент.

**А. А. Уколов** – студент.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**A. V. Morozkina** – Candidate of Sciences (Biology), Researcher.

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

**F. F. Ivanov** – Candidate of Sciences (Engineering), Professor.

**I. M. Filippov** – Student.

**A. A. Ukolov** – Student.

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ В ВОЕННО-ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ

Алексей Викторович Лемещенко<sup>1✉</sup>, Ольга Ивановна Гурина<sup>2</sup>,  
Виктория Вадимовна Деменева<sup>3</sup>, Наталья Александровна Довгая<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт медицинской генетики,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<sup>4</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

<sup>1</sup>lav\_1981@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6786-2332>

<sup>2</sup>olga672@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6942-5531>

<sup>3</sup>deviva2503@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-5315-4914>

<sup>4</sup>natali\_d@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6780-616X>

**Аннотация.** Цель – определить характеристики эмоционального состояния, оценить тяжесть симптомов депрессии и тревоги у военнослужащих, проходящих военную службу в экстремальных климатогеографических зонах, выявить взаимосвязь с полиморфизмами генов и установить наиболее благоприятное их сочетание. Для оценки уровня напряжения использовалась методика Л. А. Курганского и Т. А. Немчина; уровня тревоги и депрессии – госпитальная шкала HADS; степени выраженности невротизации личности – шкала экспресс-диагностики, разработанная сотрудниками Психоневрологического института им. В. М. Бехтерева. Генотипирование образцов геномной ДНК исследуемых образцов проводилось в режиме реального времени на амплификаторе «ДТпрайм». Оценка значимости различий средних значений количественных показателей, имеющих нормальное распределение между тремя независимыми группами, производилась при помощи однофакторного дисперсионного анализа. Для переменных, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический тест Краскела – Уоллиса. Для оценки влияния независимых факторов на зависимые бинарные (группы) применялась логистическая регрессия, при количестве групп более двух анализ проводился с использованием полиномиальной логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов с 95 %-м доверительным интервалом. Для зависимых дискретных переменных использовалась регрессия Пуассона с представлением результатов в виде относительного риска с 95 %-м доверительным интервалом. Методы психологического и психиатрического скрининга позволили выявить преобладание среднего уровня эмоционального благополучия военнослужащих, проходящих военную службу в условиях арктического пояса, и предпочтительность при отборе военнослужащих для службы в условиях Арктической зоны генотипов Т/Т по гену ACTN3 (rs1815739), С/С по гену HIF1A (rs11549465), Т/Т по гену LIPC (rs1532085), G/G по гену BDNF (rs6265).

**Ключевые слова:** Арктика, ACTN3, rs1815739, HIF1A, rs11549465, LIPC, rs1532085, BDNF, rs6265, географическая широта, отбор, военно-профессиональная деятельность, психологическое благополучие, эмоциональное состояние

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

**Для цитирования:** Лемещенко А. В., Гурина О. И., Деменева В. В., Довгая Н. А. Генетические маркеры психологического благополучия в военно-профессиональной деятельности военнослужащих арктической зоны // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 68–78. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-68-78.

Original article

## GENETIC MARKERS OF PSYCHOLOGICAL WELL-BEING OF ARCTIC ZONE MILITARY PERSONNEL

Aleksy V. Lemeshchenko<sup>1✉</sup>, Olga I. Gurina<sup>2</sup>, Viktoriya V. Demeneva<sup>3</sup>, Natalya A. Dovgaya<sup>4</sup><sup>1</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia<sup>2</sup>V. P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia<sup>3</sup>Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia<sup>4</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia<sup>1</sup>lav\_1981@mail.ru✉, <https://orcid.org/0000-0001-6786-2332><sup>2</sup>olga672@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6942-5531><sup>3</sup>deviva2503@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-5315-4914><sup>4</sup>natali\_d@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6780-616X>

**Abstract.** The study aims to determine features of the emotional state, to assess the severity of depression and anxiety symptoms in military personnel who undergo military service under extreme climate conditions, to detect the association between gene polymorphisms, and to identify their most favorable combination. The L. A. Kurgansky and T. A. Nemchin method was used to assess the stress level; the hospital anxiety and depression scale was used to assess the level of anxiety and depression; the level of personality neuroticism was assessed with the express diagnosis scale developed by the staff at the V. M. Bekhterev State Medical Research Center of Psychiatry and Neurology. Real-time genotyping of servicemen's genome DNA samples was carried out on a DTprime amplifier. One-way analysis of variance assessed the significance of differences in mean values of qualitative indicators with a normal distribution between three independent groups. The Kraskel-Wallis test assessed variables, whose distribution differed from normal. The assessment of independent factors affecting dependent binary groups was conducted with logistic regression. With more than two groups, assessment was conducted with polynomial logistic regression. The results are demonstrated as a relation of chances with a 95 % confidence interval. Poisson regression was used for discrete variables, with results demonstrated as a related risk with a 95 % confidence interval. The method of psychological and psychiatric screening allowed determining the prevalence of an average level of emotional well-being of military personnel who undergo military service in Arctic zone, as well as their genotypes suitable for such service: genotype T/T of the ACTN3 gene (rs1815739), genotype C/C of the HIF1A gene (rs11549465), genotype T/T of the LIPC gene (rs1532085), and genotype G/G of the BDNF gene (rs6265).

**Keywords:** Arctic, ACTN3, rs1815739, HIF1A, rs11549465, LIPC, rs1532085, BDNF, rs6265, geographical latitude, selection, military professional activity, psychological well-being, emotional state

**Code:** 3.3.3. Pathophysiology.

**For citation:** Lemeshchenko A. V., Gurina O. I., Demeneva V. V., Dovgaya N. A. Genetic markers of psychological well-being of Arctic zone military personnel. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):68–78. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-68-78.

## ВВЕДЕНИЕ

В связи с изменившейся внешнеполитической, экономической ситуацией в мире и ее влияния на психологическую атмосферу в армии, а также психологическое благополучие военнослужащих перед Вооруженными Силами Российской Федерации (ВС РФ) обозначились задачи поддержания высокой мобилизационной готовности и боевого потенциала войск [1]. Процесс подстройки личности к особенностям военно-профессиональной деятельности затрагивает все аспекты функционирования человека, а профессиональный успех во многом зависит от особенностей личности военнослужащего [2]. Военнослужащие в Арктической зоне подвергаются психологическим изменениям, возникающим в результате воздействия длительных периодов изоляции, а также экстремальной физической среды. Симптомы включают нарушение сна и когнитивных способностей, негативный аффект, а также межличностное напряжение и конфликт. У военнослужащих с высоким уровнем эмоционального истощения наблюдается деперсонализация и ре-

дукция профессиональных обязанностей. Они в меньшей степени стремятся контролировать свою жизнь и обладают более низкой жизнестойкостью, отличаются повышенной напряженностью в службе, при этом сильнее вовлечены в развитие и самосовершенствование и считают, что служба оказывает существенное влияние на их здоровье, по сравнению с военнослужащими с более низким уровнем эмоционального истощения [3]. Сезонное возникновение этих симптомов предполагает существование трех перекрывающихся синдромов: синдрома зимы, синдрома полярного напряжения и субсиндромального сезонного аффективного расстройства [4]. Подавленное настроение, бессонница, раздражительность и нарушение сознания представляют собой общие реакции на физические и психосоциальные стрессоры, связанные с полярной средой, а адаптационный личностный потенциал, процессы адаптации и связанные с ним психосоциальные характеристики остаются малоизученными [5, 6]. Генетические факторы и жизненный стресс способствуют

не только нейрохимическим изменениям, но и нарушениям клеточной пластичности и устойчивости, наблюдаемым при депрессии [7].

Исследование эмоционального состояния военнослужащих ВС РФ позволит своевременно определить уровень психологического благополучия, личностных ресурсов и их соотношение с основополагающими для военнослужащих характеристиками – нервно-психической устойчивостью, уверенностью в себе, уровне самооценки, субъективным ощущением счастья и профессиональной самореализации, что положительно скажется на результатах оперативно-боевой подготовки каждого военнослужащего подразделений в целом [1].

До настоящего времени нет единого мнения о механизмах, вызывающих посттравматические нарушения, что повышает актуальность решения практических проблем, связанных с воздействиями экстремальных факторов на человека. С практической точки зрения проблема воздействия на человека экстремальных факторов, социальной, технологической и климатогеографической среды имеет несколько аспектов, а именно: прогнозирование последствий такого воздействия, что непосредственно связано с проблемой посттравматического стрессового синдрома (Post Traumatic Stress Disorder, PTSD), а также прогнозирование поведения человека в экстремальных условиях. Решение данных задач весьма актуально для психологического обеспечения выполнения специалистами профессиональных обязанностей в особых условиях [8].

**Цель** – определить характеристики эмоционального состояния, оценить тяжесть симптомов депрессии и тревоги у военнослужащих, проходящих военную службу в экстремальных климатогеографических зонах, выявить взаимосвязь с полиморфизмами генов и установить наиболее благоприятное их сочетание.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из 350 военнослужащих мужского пола, проходящих службу по контракту в различных климатогеографических условиях и принявших участие в психологическом исследовании, выделены три сопоставимых по среднему возрасту (34 года) группы:

1-я группа – 60 человек из 100, проходящих службу в арктическом (выше 66° с. ш.) климатическом поясе;

2-я группа – 82 из 155 человек в умеренном (50° с. ш.) климатическом поясе (не связанная с неблагоприятными климатическими условиями);

3-я группа – 85 из 95 человек, проходящих службу в условиях среднегорья субтропического пояса (42° с. ш.).

Все обследуемые были проинформированы об участии в исследовании и дали на него свое согласие. Проведены сбор и анализ жалоб, данных общего анамнеза каждого участника.

Для оценки уровня напряжения использовалась методика, разработанная на факультете психологии Ленинградского государственного университета Л. А. Курганским и Т. А. Немчиным (1990) для оценки: психической активации (1.1), интереса (1.2), эмоционального тонуса (1.3), напряжения (1.4) и комфортности (1.5) [9].

Для оценки уровня тревоги (2.1) и депрессии (2.2) использовалась госпитальная шкала HADS (Hospital

Anxiety and Depression Scale), которая хорошо справляется с оценкой тяжести симптомов и случаев тревожных расстройств, депрессии как у соматических, психиатрических пациентов и пациентов первичной медико-санитарной помощи, так и у населения в целом [10].

Для выявления степени выраженности невротизации личности использовалась шкала экспресс-диагностики уровня невротизации (3.2), разработанная в 1974 г. сотрудниками лаборатории клинической психологии Психоневрологического института им. В. М. Бехтерева, которая представляет собой модификацию опросника уровня невротизации и психопатизации (УНП) и является медико-психологическим экспресс-диагностическим инструментом [11].

По результатам предварительного анализа научной литературы и базы данных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [12] были отобраны 11 полиморфизмов в генах *ACE* (rs4646994), *FADS1* (rs174537), rs1532085 и rs2043085 в гене *LIPC*, *NOS3* (rs1799983), *SCAD* (rs2014355), *HTR2A* (rs6313), *BDNF* (rs6265), *HIF1A* (rs11549465), *ACTN3* (rs1815739), *MCAD* (rs11161510) для исследования их взаимосвязи с заболеваемостью личного состава ВС РФ в условиях Арктической зоны, из которых только по 4 полиморфизмам – *BDNF* (rs6265), *HIF1A* (rs11549465), *ACTN3* (rs1815739), *LIPC* (rs1532085) – установлены значимые различия с уровнем эмоционального состояния военнослужащих.

Венозную кровь брали однократно не менее 1 мл натошак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота). Полученный биоматериал замораживали однократно при температуре -20°C и транспортировали при данной температуре до молекулярно-генетической лаборатории. Молекулярно-генетическое исследование отобранных образцов включало три последовательных технологически связанных между собой этапа: экстракция нуклеиновых кислот, измерение концентрации и чистоты выделенной ДНК, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. Экстракцию нуклеиновых кислот из цельной размороженной однократно крови выполняли набором для выделения геномной ДНК из клеток, тканей и крови (Биолабмикс, Россия). Принцип действия данного набора основан на селективной сорбции НК из предварительно лизированного образца на кремниевой мембране с последующими отмывками и элюцией очищенного продукта. Экстрагированную ДНК измеряли количественно (нг/мкл) и определяли соотношение чистоты данного образца (260/280 нм) NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США). Для определения отобранных полиморфизмов методом ПЦР в режиме реального времени использовали по инструкции производителя наборы реагентов «Синтол» (Россия) – *BDNF* (rs6265), *HIF1A* (rs11549465), *ACTN3* (rs1815739), и «ТестГен» (Россия) – *LIPC* (rs1532085). Реакционная смесь содержала праймеры и два аллель-специфичных гидролизных зонда, детекция флуоресцентного сигнала считывалась с каналов HEX и FAM, дискриминация аллелей осуществлялась за счет различной эффективности разрушения комплементарного зонда. Анализ результатов генотипирования распределялся на три типа: аллель1, гетерозигота, аллель2. Генотипирование образцов геномной ДНК исследуемых образцов проводилось в режиме реального времени на амплификаторе (RT-PCR) ДТпрайм (ДНК-Технология, Россия).

Технической базой для проведения математической и статистической обработки служил персональный компьютер под управлением операционной системы Mac OS версия 12.5. Базу данных формировали в электронных таблицах при помощи программы Microsoft Excel 2019. Статистическую обработку данных производили с использованием системы программного обеспечения для анализа данных IBM SPSS statistics версия 26. Перед началом анализа проводили проверку соответствия распределения всех количественных показателей закону нормального распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка. Описание количественных признаков выполнено при помощи среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Медиану и межквартильный интервал использовали для описания дискретных переменных. Для качественных данных основной характеристикой являлось число объектов с данным конкретным значением и проценты как относительное доленое выражение от общего числа объектов. Оценка значимости различий средних значений количественных показателей, имеющих нормальное распределение, производилась при помощи *t*-теста с поправкой Уэлча (для двух групп) и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для независимых выборок (для трех и более групп). Для переменных, распределение которых отличалось от закона нормального распределения, использовались непараметрические аналоги: тест Манна – Уитни (для двух групп) и тест Краскела – Уоллиса (для трех и более групп). Проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку из одной и той же популяции, проводилась на основе по-

строения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот с применением критерия Хи-квадрат Пирсона. Для оценки влияния независимых факторов на зависимые бинарные группы применялась логистическая регрессия, а при количестве более двух групп анализ проводился с использованием полиномиальной логистической регрессии. Результаты представлены в виде отношения шансов с 95 %-м доверительным интервалом. Для зависимых дискретных переменных использовалась регрессия Пуассона с представлением результатов в виде относительного риска с 95 %-м доверительным интервалом. Различия признавали значимыми, если двусторонний показатель *p*-value был меньше 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экстремальные ситуации могут быть кратковременными, когда актуализируются программы реагирования, которые у человека всегда «наготове», и длительными, когда требуется адаптационная перестройка функциональных систем человека, иногда субъективно крайне неприятная, а подчас неблагоприятная для его здоровья [13].

Выявлены различия по возрасту: в умеренном поясе средний возраст военнослужащих наименьший (30,5 лет), а в арктическом – наибольший (35 лет) (табл. 1). Умеренный пояс значимо отличается от других тем, что 98,7 % военнослужащих не меняли место рождения и продолжали служить в том же поясе, в остальных климатических поясах доля таких военнослужащих 21–32 %. При этом наиболее длительный общий срок службы (в среднем 14,2 года) – в Арктике. Около 71 % военнослужащих служат более 10 лет.

Таблица 1

### Уровень психической активации, тревоги и невротизации в зависимости от места службы военнослужащих

Показатели		Климатический пояс			p
		арктический	умеренный	субтропический	
Возраст, лет, $M \pm m$		$35,0 \pm 6,6^*$	$30,5 \pm 7,7^*$	$33,1 \pm 8,7^*$	0,001*
Место рождения совпадает с местом службы, n (%)	нет	68 (68,7)	2 (01,3)*	72 (78,3)	0,001*
	да	31 (31,3)	151 (98,7)*	20 (21,7)	
Стаж, лет, $M \pm m$		$14,2 \pm 6,9^*$	$9,2 \pm 8,2$	$10,0 \pm 6,8$	0,001*
1.1. Уровень психической активации, n (%)	высокий	26 (43,3)	40 (48,8)	56 (65,9)*	0,021*
	средний	33 (55,0)	41 (50,0)	27 (31,8)*	
	низкий	1 (01,7)	1 (01,2)	2 (02,4)*	
1.2. Уровень интереса, n (%)	высокий	41 (68,3)	56 (68,3)	70 (82,4)	0,068
	средний	19 (31,7)	26 (31,7)	15 (17,6)	
1.3. Уровень эмоционального тонуса, n (%)	высокий	50 (83,3)	72 (87,8)	80 (94,1)	0,114
	средний	10 (16,7)	10 (12,2)	5 (05,9)	
1.4. Уровень напряжения, n (%)	низкий	7 (11,7)	18 (22,0)	11 (12,9)	0,335
	средний	52 (86,7)	61 (74,4)	72 (84,7)	
	высокий	1 (01,7)	3 (03,7)	2 (02,4)	



Показатели		Климатический пояс			p
		арктический	умеренный	субтропический	
1.5. Уровень комфортности, n (%)	высокий	27 (44,3)	43 (52,4)	53 (62,4)	0,095
	средний	33 (54,1)	38 (46,3)	31 (36,5)	
	низкий	1 (01,6)	1 (01,2)	1 (01,2)	
2.1. Уровень тревоги, n (%)	норма	60 (98,4)	98 (100,0)	87 (92,6)*	0,009*
	субклиническая тревога	1 (01,6)	0 (00,0)	7 (07,4)*	
2.2. Уровень депрессии, n (%)	норма	59 (96,7)	96 (98,0)	90 (95,7)	0,681
	субклиническая тревога	1 (01,6)	2 (02,0)	4 (04,3)	
	клиническая тревога	1 (01,6)	0 (00,0)	0 (00,0)	
3.1. Уровень неискренности, n (%)	норма	27 (44,3)*	96 (98,0)	83 (91,2)	0,001*
	неискренний	34 (55,7)*	2 (02,0)	8 (08,8)	
3.2. Уровень невротизации, n (%)	очень низкий	32 (84,2)	67 (98,5)*	43 (82,7)	0,007*
	низкий	3 (07,9)	1 (01,5)*	5 (09,6)	
	пониженный	1 (02,6)	0 (00,0)*	3 (05,8)	
	неопределенный	2 (05,3)	0 (00,0)*	1 (01,9)	

Примечание: \* – различия статистически значимы.

По уровню психической активации (1.1), высокий уровень выявлен у 65,9% военнослужащих (табл. 1, рис. 1) в условиях среднегорья субтропического пояса. Они ощущают себя отдохнувшими, бодрыми, чувствуют желание работать. Максимальный средний уровень психической активации (55%) выявлен у во-

еннослужащих в условиях арктического пояса. Низкие оценки по шкале свойственны 1–2% военнослужащих во всех климатогеографических поясах. В самооценке своего состояния они отмечают, что устали, нет желания служить.

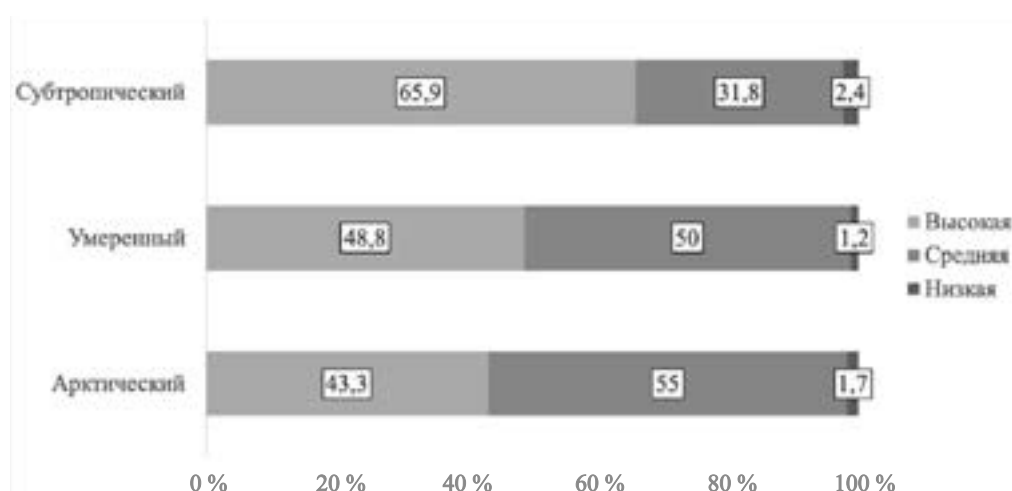


Рис. 1. Уровень психической активации у военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах

По шкале интереса (1.2) как психического состояния: высокий уровень интереса (сосредоточенность, внимательность, увлеченность какой-либо деятельностью) – у 82,4% военнослужащих в условиях среднего-

рья субтропического пояса; средний уровень – у военнослужащих арктического и умеренного пояса.

По шкале эмоционального тонуса (1.3): высокий эмоциональный тонус (хорошее самочувствие, пре-

обладание радостных позитивных эмоций) – у 94,1 % военнослужащих в условиях среднегорья субтропического пояса; средние оценки – у 16,7 % в условиях арктического пояса; низкий эмоциональный тонус не установлен ни у одного военнослужащего.

По шкале комфортности (1.5): высокий уровень (хорошее настроение, преобладание чувства беззаботности и удовольствия) – у 62,4 % военнослужащих в условиях среднегорья субтропического пояса; наибольший средний уровень – у 54,1 % военнослужащих в условиях арктического пояса; низкие значения (про-

явления элементов тревоги) – по 1 % во всех климато-географических поясах) (табл. 1).

Субклинический уровень тревоги по госпитальной шкале HADS (2.1, 2.2) установлен у 7,4 % военнослужащих в условиях среднегорья субтропического пояса, очень низкий уровень невротизации (3.2) – у 98,5 % военнослужащих в условиях умеренного пояса; со стажем службы более 10 лет – до 47 % из арктического пояса; до 5 и от 5 до 10 лет – 64 и 52 % из умеренного климатического пояса, а также у военнослужащих в Арктике (табл. 2).

Таблица 2

## Уровень депрессии в зависимости от стажа службы военнослужащих

Показатели		Стаж по группам, лет			p
		до 5	5–10	больше 10	
Климатический пояс, n (%)	арктический	8 (09,5)	21 (20,2)	70 (47,0)*	0,001*
	умеренный	54 (64,3)	54 (51,9)	46 (30,9)*	
	субтропический	22 (26,2)	29 (27,9)	33 (22,1)*	
Возраст, лет, M ± m		24,7 ± 5,0*	30,5 ± 4,7*	37,5 ± 5,7*	0,001*
Место рождения совпадает с местом службы, n (%)	нет	26 (31,0)	37 (36,3)	79 (53,7)*	0,001*
	да	58 (69,0)	65 (63,7)	68 (46,3)*	
Стаж, лет, M ± m		2,1 ± 1,1*	7,6 ± 1,6*	18,1 ± 5,7*	0,001
1.1. Уровень психической активации, n (%)	высокий	26 (68,4)	41 (50,6)	50 (50,5)	0,227
	средний	10 (26,3)	40 (49,4)	48 (48,5)	
	низкий	2 (05,3)	0 (00,0)	1 (01,0)	
1.2. Уровень интереса, n (%)	высокий	30 (78,9)	60 (74,1)	72 (72,7)	0,757
	средний	8 (21,1)	21 (25,9)	27 (27,3)	
	низкий	0 (00,0)	0 (00,0)	0 (00,0)	
1.3. Уровень эмоционального тонуса, n (%)	высокий	35 (92,1)	74 (91,4)	85 (85,9)	0,402
	средний	3 (07,9)	7 (08,6)	14 (14,1)	
	низкий	0 (00,0)	0 (00,0)	0 (00,0)	
1.4. Уровень напряжения, n (%)	низкий	9 (23,7)	12 (14,8)	15 (15,2)	0,480
	средний	28 (73,7)	67 (82,7)	81 (81,8)	
	высокий	1 (02,6)	2 (02,5)	3 (03,0)	
1.5. Уровень комфортности, n (%)	высокий	25 (65,8)	42 (51,9)	53 (53,0)	0,468
	средний	11 (28,9)	39 (48,1)	46 (46,0)	
	низкий	2 (05,3)	0 (00,0)	1 (01,0)	
2.1. Уровень тревоги, n (%)	норма	42 (93,3)	87 (98,9)	107 (98,2)	0,129
	субклиническая тревога	3 (06,7)	1 (01,1)	2 (01,8)	
	клиническая тревога	0 (00,0)	0 (00,0)	0 (00,0)	
2.2. Уровень депрессии, n (%)	норма	39 (86,7)*	88 (100,0)	108 (99,1)	0,001*
	субклиническая тревога	5 (11,1)*	0 (00,0)	1 (00,9)	
	клиническая тревога	1 (02,2)*	0 (00,0)	0 (00,0)	

Показатели		Стаж по группам, лет			p
		до 5	5–10	больше 10	
3.1. Уровень неискренности, n (%)	норма	41 (91,1)	74 (85,1)	81 (75,0)*	0,038*
	неискренний	4 (08,9)	13 (14,9)	27 (25,0)*	
3.2. Уровень невротизации, n (%)	очень низкий	26 (83,9)	50 (94,3)	62 (91,2)	0,297
	низкий	4 (12,9)	1 (01,9)	4 (05,9)	
	пониженный	0 (00,0)	2 (03,8)	0 (00,0)	
	неопределенный	1 (03,2)	0 (00,0)	2 (02,9)	

Примечание: \* – статистически значимый результат.

Высокий уровень интереса (1.2) (табл. 2) характерен для 78,9 % военнослужащих в первые 5 лет службы, им свойственны сосредоточенность, внимательность, увлеченность какой-либо деятельностью. Низкий уровень интереса не установлен ни у одного из военнослужащих. Высокая комфортность (1.5) преобладает в первые 5 лет службы военнослужащих – у них хорошее настроение, преобладают чувства беззаботности, довольства. Наибольший средний уровень комфортности отмечен у 48,1 % военнослужащих при продолжительности военной службы от 5 до 10 лет.

По уровню депрессии (2.1) госпитальной шкалы HADS в первые 5 лет службы у военнослужащих на-

блюдается клиническая тревога (02,2 %), субклиническая тревога (11,1 %), и у 86,7 % военнослужащих отклонения от нормы отсутствуют.

По шкале депрессии HADS и единичные случаи степени выраженной невротизации личности по шкале экспресс-диагностики симптомы клинической и субклинической тревоги уровня невротизации чаще наблюдаются в первые 5 лет военной службы во всех климатогеографических поясах (табл. 3). Самые низкие показатели нормы (66,7 %) установлены в арктическом поясе, высокие показатели нормы (90,5 %) по шкале депрессии – в условиях благоприятной климатической зоны, т.е. в умеренном климатическом поясе.

Таблица 3

**Уровень депрессии и невротизации военнослужащих  
в зависимости от стажа военной службы по каждой климатической зоне**

Показатели		до 5	5–10	больше 10	p
Стаж по группам военнослужащих, проходящих военную службу в условиях арктического пояса, лет					
2.2. Уровень депрессии, n (%)	норма	2 (66,7)*	17 (100,0)	40 (97,6)	0,009*
	субклиническая тревога	0 (00,0)*	0 (00,0)	1 (02,4)	
	клиническая тревога	1 (33,3)*	0 (00,0)	0 (00,0)	
3.2. Уровень невротизации, n (%)	очень низкий	0 (00,0)*	7 (87,5)	25 (86,2)	0,035*
	низкий	0 (00,0)*	0 (00,0)	3 (10,3)	
	пониженный	0 (00,0)*	1 (12,5)	0 (00,0)	
	неопределенный	1 (100,0)*	0 (00,0)	1 (03,4)	
Стаж по группам военнослужащих, проходящих военную службу в условиях умеренного пояса, лет					
2.2. Уровень депрессии, n (%)	норма	19 (90,5)*	42 (100,0)	35 (100,0)	0,025*
	субклиническая тревога	2 (09,5)*	0 (00,0)	0 (00,0)	
3.2. Уровень невротизации, n (%)	очень низкий	15 (93,8)	28 (100,0)	24 (100,0)	0,197
	низкий	1 (06,3)	0 (00,0)	0 (00,0)	
	пониженный	0 (00,0)	0 (00,0)	0 (00,0)	

Показатели		до 5	5–10	больше 10	p
<b>Стаж по группам военнослужащих, проходящих военную службу в условиях среднегорья субтропического пояса, лет</b>					
2.2. Уровень депрессии, n (%)	норма	18 (85,7)*	29 (100,0)	33 (100,0)	0,010*
	субклиническая тревога	3 (14,3)*	0 (00,0)	0 (00,0)	
3.2. Уровень невротизации, n (%)	очень низкий	11 (78,6)	15 (88,2)	13 (86,7)	0,800
	низкий	3 (21,4)	1 (05,9)	1 (06,7)	
	пониженный	0 (00,0)	1 (05,9)	0 (00,0)	
	неопределенный	0 (00,0)	0 (00,0)	1 (06,7)	

Примечание: \* – статистически значимый результат.

По уровню напряжения (1.4) (рис. 2) значимо отличаются от других генотипов генотип Т/Т *ACTN3* (rs1815739) ( $p = 0,032$ ): низкий – до 27,5 %, средний – до 72,5 %; генотип Т/Т *LIPC* (rs1532085) ( $p = 0,011$ ): низкий – до 31 %, средний – до 69 %. У преобладающего большинства военнослужащих установлен средний

уровень напряженности, при этом минимально средний уровень напряжения установлен у генотипов Т/Т гена *ACTN3* (rs1815739) – 72,5 %, Т/Т гена *LIPC* (rs1532085) – 68,6 %, минимально низкий уровень напряжения – у генотипов С/С гена *ACTN3* (rs1815739) – 10,4 %, Т/С – 14,5 % и С/С гена *LIPC* (rs1532085) – 10,7 %.

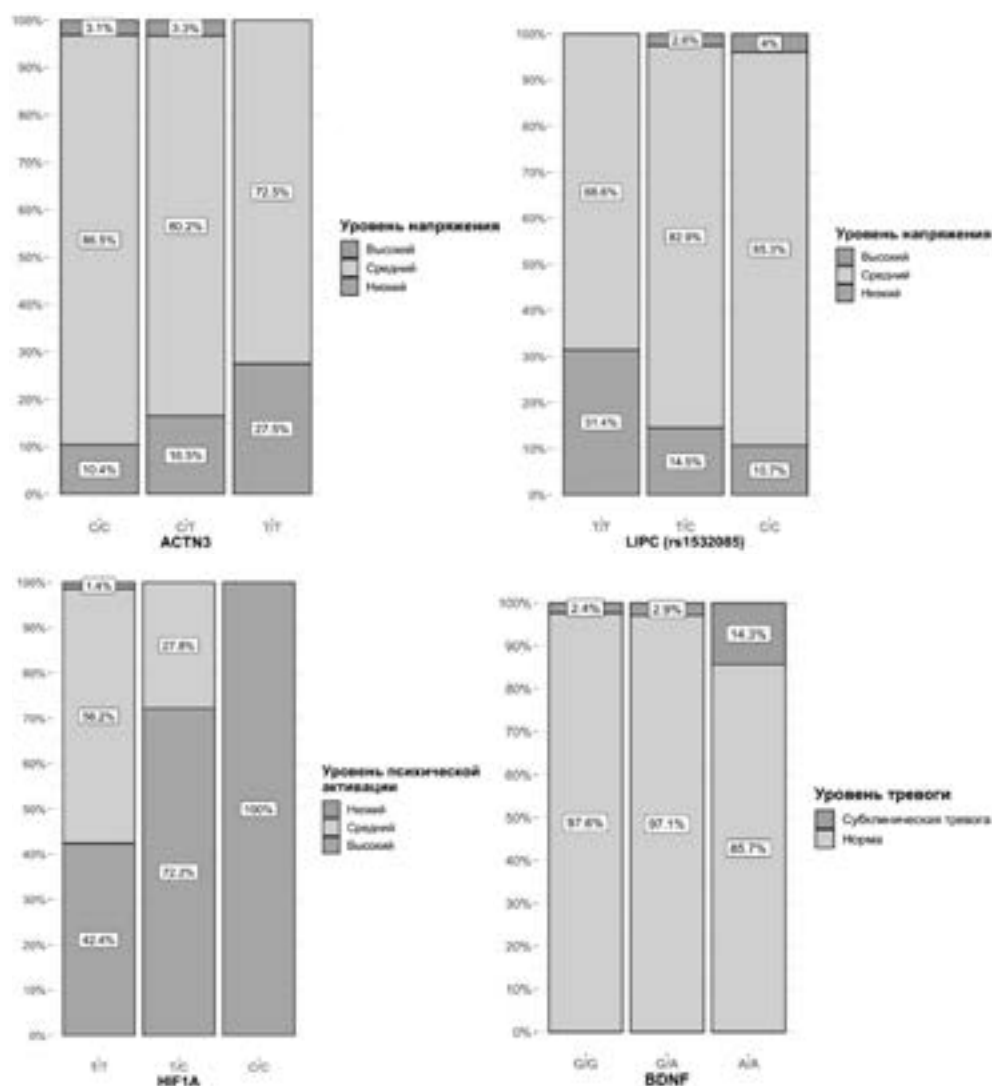


Рис. 2. Уровень напряжения, психической активации и тревоги в зависимости от полиморфизма генов у военнослужащих

По уровню психической активации (1.1) (рис. 2) значительно отличаются между собой генотипы полиморфизма гена *HIF1A* (rs11549465). Генотип Т/Т ( $p = 0,010$ ): высокий – до 42 %, средний – до 56 %, низкий – до 1,5 %; генотип Т/С: высокий – до 72 %, средний – до 28 %; генотип С/С: только высокий. Высокий уровень психической активации выявлен у генотипа С/С (100 %) гена *HIF1A* (rs11549465). Военнослужащие чувствуют себя отдохнувшими, бодрыми, отмечают желание служить. Средний уровень психической активации преобладает у военнослужащих с генотипом Т/Т гена *HIF1A* (rs11549465). Низкие оценки по шкале установлены у 01,4 % военнослужащих с генотипом Т/Т гена *HIF1A* (rs11549465), проходящих военную службу в различных климатогеографических поясах. В самооценке своего состояния они отмечают, что устали, отсутствует желание служить.

По уровню тревоги (2.1) (рис. 2) значительно отличается генотип А/А *BDNF* ( $p = 0,049$ ), норма наблюдается у 86 %, субклиническая тревога – у 14 %. Норма преобладает у генотипов G/G (84 %) и G/A (80 %) гена *BDNF*.

У генотипа С/Т полиморфизма rs1815739 гена *ACTN3* (табл. 4) риск высокого уровня напряжения (1.4) снизился на 7 % (результат незначим), у генотипа Т/Т – на 12 % (т.е. с большей вероятностью они имеют уровень значимо меньший, чем у генотипа С/С). У генотипа С/Т полиморфизма rs11549465 гена *HIF1A* риск высокого уровня психической активации (1.1) снизился на 24 %, у генотипа Т/Т – на 46 % (т.е. с большей вероятностью они имеют уровень значимо меньший, чем у генотипа С/С). У генотипа Т/С полиморфизма rs1532085 гена *LIPC* риск высокого уровня напряжения (1.4) повысился на 16 % (т.е. с большей вероятностью они имеют уровень значимо больший, чем у генотипа Т/Т), у генотипа С/С – на 13 % (результат незначим). У генотипа G/A полиморфизма rs6265 гена *BDNF* шанс наличия тревоги увеличился на 24 % (результат незначим), у генотипа А/А – в 7 раз (т.е. с большей вероятностью они имеют данную патологию в сравнении с генотипом G/G).

Таблица 4

**Относительный риск и отношение шансов высокого уровня психической активации, напряжения и тревоги в зависимости от полиморфизма генов у военнослужащих**

Гены	Показатели	95 %-й доверительный интервал	p
<b>ACTN3 rs1815739</b>	<b>Относительный риск высокого уровня напряжения (1.4)</b>		
C/C	1	-	-
C/T	0,934	0,855–1,019	0,126
T/T	0,876	0,779–0,983	0,026*
<b>HIF1A rs11549465</b>	<b>Относительный риск высокого уровня психической активации (1.1)</b>		
C/C	1	-	-
C/T	0,764	0,631–0,917	0,005*
T/T	0,535	0,301–0,869	0,020*
<b>LIPC rs1532085</b>	<b>Относительный риск высокого уровня напряжения (1.4)</b>		
T/T	1	-	-
T/C	1,159	1,028–1,311	0,017*
C/C	1,128	0,993–1,285	0,066
<b>BDNF rs6265</b>	<b>Отношение шансов высокого уровня тревоги (2.1)</b>		
G/G	1	-	-
G/A	1,239	0,169–6,503	0,807
A/A	6,917	0,895–39,433	0,035*

Примечание: \* – статистически значимый результат.

Таким образом, определение особенностей психического состояния человека по показателям психической активации, интереса, эмоционального тонуса, комфортности и напряжения по методике Л. А. Кур-

ганского и Т. А. Немчина показали, что высокие уровни психической активации (65,9 %), интереса (82,4 %), эмоционального тонуса (94,1 %), комфортности (62,4 %) наблюдаются у военнослужащих, проходящих воен-

ную службу в условиях среднегорья субтропического пояса. Максимальные средние уровни психической активации (55 %), эмоционального тонуса (16,7 %), комфортности (54,1 %) выявлены у военнослужащих, проходящих военную службу в условиях арктического пояса. Высокий уровень психической активации выявлен у военнослужащих с генотипом C/C (100 %) гена *HIF1A* (rs11549465), а средний и низкий уровень – у военнослужащих с генотипом T/T гена *HIF1A* (rs11549465).

По уровню напряжения значимых различий в зависимости от места и стажа службы не выявлено, но установлена корреляция некоторых генов с показателями уровня напряжения. У преобладающего большинства военнослужащих – 80–86 %, установлен средний уровень напряженности, при этом минимально средний уровень напряжения установлен для генотипов T/T *ACTN3* (rs1815739) – 72,5 %, и T/T *LIPC* (rs1532085) – 68,6 %, минимально низкий уровень напряжения у генотипов C/C *ACTN3* (rs1815739) – 10,4 %, C/C *LIPC* (rs1532085) – 10,7 %.

По госпитальной шкале HADS для оценки случаев тревожных расстройств и депрессии установлены случаи клинической (33,3 %) и субклинической тревоги (от 9 до 14 %) у военнослужащих, проходящих военную службу во всех климатогеографических зонах, с преимущественным проявлением уровня депрессии в условиях арктического пояса (33,3 %) и нижними границами нормы (66,7 %) в отличие от умеренного пояса (90,5 %) и среднегорья субтропического пояса (85,7 %), которые проявились в первые 5 лет военной службы у 14 % лиц с генотипом A/A гена *BDNF* (rs6265).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование методики Л. А. Курганского и Т. А. Немчина и оценки по госпитальной шкале HADS

позволило выявить преобладание высокого уровня эмоционального благополучия военнослужащих, проходящих военную службу в условиях среднегорья субтропического пояса (42° с. ш.), и преобладание среднего уровня эмоционального благополучия военнослужащих, проходящих военную службу в условиях арктического пояса, по таким характеристикам психического состояния, как психическая активация, интерес, эмоциональный тонус, напряжение и комфортность, тревога и депрессия.

Кроме психологического и психиатрического скрининга для профилактики патогенных психологических исходов при отборе военнослужащих для прохождения военной службы в экстремальных климатогеографических зонах следует учитывать особенности полиморфизма SNP маркеров исследованных нами генов. Для прохождения военной службы в условиях Арктической зоны предпочтителен генотип T/T по гену *ACTN3* (rs1815739), C/C по гену *HIF1A* (rs11549465), T/T по гену *LIPC* (rs1532085), G/G по гену *BDNF* (rs6265).

Изучение новых полиморфизмов и их корреляция с психофизиологическим состоянием организма, заболеваниями, проявляющимися в условиях различных климатических зон, позволит создать «панель» полиморфизмов, наиболее благоприятных для прохождения военной службы в Арктической зоне Российской Федерации и за ее пределами, что будет способствовать снижению заболеваемости военнослужащих и повышению у них военно-профессиональных качеств.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Златина А.А. Роль психологического благополучия в Вооруженных Силах Российской Федерации // *Universum: психология и образование*. 2019. Т. 56, № 2. С. 15–16.
2. Алфеева Е.В. Особенности личностного развития военнослужащих // *Вестник Курганского государственного университета*. 2014. № 3. С. 90–92.
3. Кораблина Е.П., Лисовская Н.Б., Соколова Е.И. Особенности эмоционального выгорания, уровня стресса и жизнестойкости у военнослужащих с различным уровнем эмоционального истощения // *Письма в Эмиссия. Оффлайн*. 2019. № 4. С. 2720.
4. Palinkas L. A., Sudfeld P. Psychological effects of polar expeditions. *The Lancet*. 2008;371(9607):153–1563.
5. Малинина И.Н. Механизмы адаптации и адаптационный потенциал личности // *Будущее клинической психологии – 2017 : материалы XI Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием, 27–28 апреля 2017 г., г. Пермь*. Пермь : Перм. гос. национал. иссл.-ун-т, 2017. С. 101–106.
6. Palinkas L. A., Suedfeld P., Steel G. D. Psychological functioning among members of a small polar expedition. *Aviat Space Environ Med*. 1995;66(10):943–950.
7. Charnye D. S., Manji H. K. Life stress, genes and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE*. 2004;2004(225):re5.
8. Маклаков А.Г. Личностный адаптационный потенциал: его мобилизация и прогнозирование в экстремальных условиях // *Психологический журнал*. 2001. Т. 22, № 1. С. 16–24.
9. Истратова О.Н. Психодиагностика. Коллекция лучших тестов. Ростов н/Д. : Феникс, 2006. 375 с.

## REFERENCES

1. Zlatina A. A. The role of psychological well-being in the armed forces Russian Federation. *Universum: psihologiya i obrazovanie*. 2019;56(2):15–16. (In Russian).
2. Alfeeva E. V. The specifics of the personal development of military personnel. *Vestnik Kurganskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;(3):90–92. (In Russian).
3. Korablina E. P., Lisovskaya N. B., Sokolova E. I. Peculiarities of emotional burnout, stress level and resilience of servicemen with different level of emotional exhaustion. *The Emissia. Offline Letters*. 2019;(4):2720. (In Russian).
4. Palinkas L. A., Sudfeld P. Psychological effects of polar expeditions. *The Lancet*. 2008;371(9607):153–1563.
5. Malinina I. N. Mekhanizmy adaptatsii i adaptatsionnyi potentsial lichnosti. In: *Proceedings of the XI All-Russian Research-to-Practice Conference with International Participation "Budushchee klinicheskoi psikhologii – 2017"*, April 27–28, 2017, Perm. Perm: Perm State University; 2017. p. 101–106. (In Russian).
6. Palinkas L. A., Suedfeld P., Steel G. D. Psychological functioning among members of a small polar expedition. *Aviat Space Environ Med*. 1995;66(10):943–950.
7. Charnye D. S., Manji H. K. Life stress, genes and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE*. 2004;2004(225):re5.
8. Maklakov A. G. The personal adaptive potential: Its mobilization and prognostication in extreme conditions. *Psychological Journal*. 2001;22(1):16–24. (In Russian).
9. Istratova O. N. Psikhodiagnostika. Kolleksiia luchshikh tekstov. Rostov-on-Don: Feniks; 2006. 375 p. (In Russian).

10. Bjelland I., Dahl A. A., Haug T. T., Nekelmann D. The validity of the hospital scale of anxiety and depression. Updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69–77.
11. Барканова О. В. Методики диагностики эмоциональной сферы : психолог. практикум. Вып. 2. Красноярск : Литера-принт, 2009. 237 с.
12. dbSNP. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> (дата обращения: 11.03.2023).
13. Бессонова Ю. В., Бодров В. А., Ветрова И. И. и др. Стресс, выгорание, совладание в современном контексте. М. : Ин-т психологии РАН, 2011. 512 с.
10. Bjelland I., Dahl A. A., Haug T. T., Nekelmann D. The validity of the hospital scale of anxiety and depression. Updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69–77.
11. Barkanova O. V. Metodiki diagnostiki emotsionalnoi sfery. *Psychological Practicum.* Is. 2. Krasnoyarsk: Litera-print; 2009. 237 p. (In Russian).
12. dbSNP. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> (accessed: 11.03.2023).
13. Bessonova Yu. V., Bodrov V. A., Vetrova I. I. et al. Stress, vygoranie, sovladanie v sovremennom kontekste. Moscow: Institute of Psychology of the Russian Academy of Sciences; 2011. 512 p. (In Russian).

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**А. В. Лемешченко** – кандидат медицинских наук, докторант.

**О. И. Гурина** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель лаборатории нейрoхимии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии.

**В. В. Деменева** – младший научный сотрудник.

**Н. А. Довгая** – кандидат психологических наук, доцент.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**A. V. Lemeshchenko** – Candidate of Sciences (Medicine), Doctoral Candidate.

**O. I. Gurina** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Neurochemistry, Department of Fundamental and Applied Neuroscience.

**V. V. Demeneva** – Junior Researcher.

**N. A. Dovgaya** – Candidate of Sciences (Psychology), Docent.

# ВЛИЯНИЕ ВИДА АНЕСТЕЗИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У КРЫС

Алексей Юрьевич Дубенский<sup>1✉</sup>, Иван Александрович Рыжков<sup>2</sup>,  
Константин Николаевич Лапин<sup>3</sup>, Зоя Ивановна Цоколаева<sup>4</sup>,  
Сергей Николаевич Калабушев<sup>5</sup>, Лидия Алексеевна Варнакова<sup>6</sup>,  
Владимир Терентьевич Долгих<sup>7</sup>, Андрей Вячеславович Гречко<sup>8</sup>

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup> Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского

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

<sup>1</sup> [dubkoal@gmail.com](mailto:dubkoal@gmail.com)<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6350-6445>

<sup>2</sup> [iryzhkov@fnkcr.ru](mailto:iryzhkov@fnkcr.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0631-5666>

<sup>3</sup> [klapin@fnkcr.ru](mailto:klapin@fnkcr.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7760-3526>

<sup>4</sup> [Tskolarvazoya@mail.ru](mailto:Tskolarvazoya@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2441-6062>

<sup>5</sup> [sergey.kalabushev@gmail.com](mailto:sergey.kalabushev@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-7017-7897>

<sup>6</sup> [lvarnakova@fnkcr.ru](mailto:lvarnakova@fnkcr.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4420-1923>

<sup>7</sup> [prof\\_dolgih@mail.ru](mailto:prof_dolgih@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

<sup>8</sup> [avgrechko@fnkcr.ru](mailto:avgrechko@fnkcr.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3318-796X>

**Аннотация.** Цель – выявить особенности действия неингаляционных анестетиков двух видов на параметры центральной гемодинамики и микроциркуляции при окклюзионной пробе у групп крыс-самцов линии Wistar массой 400–500 г: 6%-го раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг внутривентриально (группа «ХГ») и комбинированной анестезии тилетамин/золазепам («Золетил 100», Франция) 20 мг/кг и ксилазин («Ксиланит», Россия) 5 мг/кг внутривентриально (группа «зол + ксил»). Проведено инвазивное измерение артериального давления, расчет усредненной частоты сердечных сокращений, длительности интервалов PQ, QRS и QT<sub>c</sub> по данным электрокардиографии, измерение кожного кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии, исследование газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови. Средняя величина перфузии регистрировалась одновременно с записью электрокардиограммы и артериального давления. Для проведения окклюзионной пробы анализировали показатели постокклюзионной реактивной гиперемии. При анализе показателей центральной гемодинамики отмечено статистически значимое снижение артериального давления в группе «ХГ» по сравнению с группой «зол + ксил». Максимальная вазодилатация при реактивной гиперемии (CVCmax) и время ее достижения (Tmax) были выше в группе «ХГ». Сравнение параметров газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови в исследуемых группах при обоих видах анестезии выявило компенсированный или субкомпенсированный смешанный ацидоз и умеренную артериальную гипоксемию.

**Ключевые слова:** постокклюзионная реактивная гиперемия, крыса, анестезия, кровообращение

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

**Для цитирования:** Дубенский А. Ю., Рыжков И. А., Лапин К. Н., Цоколаева З. И., Калабушев С. Н., Варнакова Л. А., Долгих В. Т., Гречко А. В. Влияние вида анестезии на показатели кровообращения у крыс // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 79–86. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-79-86.



INFLUENCE OF ANESTHESIA TYPE  
ON THE BLOOD CIRCULATION IN RATSAleksey Yu Dubensky<sup>1✉</sup>, Ivan A. Ryzhkov<sup>2</sup>, Konstantin N. Lapin<sup>3</sup>, Zoya I. Tsokolaeva<sup>4</sup>,  
Sergey N. Kalabushev<sup>5</sup>, Lidiya A. Varnakova<sup>6</sup>, Vladimir T. Dolgikh<sup>7</sup>, Andrey V. Grechko<sup>8</sup><sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

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

<sup>1</sup>dubkoal@gmail.com✉, <https://orcid.org/0000-0001-6350-6445><sup>2</sup>iryzhkov@fnkcr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0631-5666><sup>3</sup>klapin@fnkcr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7760-3526><sup>4</sup>tsokolarvazoya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2441-6062><sup>5</sup>sergey.kalabushev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7017-7897><sup>6</sup>lvarnakova@fnkcr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4420-1923><sup>7</sup>prof\_dolgih@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912><sup>8</sup>avgrechko@fnkcr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3318-796X>

**Abstract.** The study aims to detect the effects of non-inhaled anesthetics of two different types on the parameters of the central hemodynamics and microcirculation in an occlusive reactive hyperemia test in two groups of male Wistar rats weighting 400–500 g. The “ChH” group received 6% chloral hydrate solution at a dose of 300 mg/kg intraperitoneally, while the “zol + xyl” group received 20 mg/kg of tiletamine/zolazepam (Zoletil 100, France) mixed with 5 mg/kg of xylazine (Xylanit, Russia) intraperitoneally. The following parameters were measured: blood pressure, average heart rate, duration of PQ, QRS, and QT<sub>c</sub> intervals according to the electrocardiography, cutaneous blood flow with laser Doppler flowmetry, arterial blood gas composition and acid-base state. The mean value of perfusion was recorded simultaneously with electrocardiography and blood pressure. The parameters of a post-occlusive reactive hyperemia were analyzed to conduct an occlusive reactive hyperemia test. Blood pressure was statistically significantly lower in “ChH” group than in “zol + xyl” group when analyzing the central hemodynamics parameters. The “ChH” group demonstrated higher maximum vasodilation in reactive hyperemia (CVCmax) and time of its achievement (Tmax). Both types of anesthesia demonstrated compensated and subcompensated mixed acidosis and moderate arterial hypoxemia when comparing parameters of arterial blood gas composition and acid-base state in rats.

**Keywords:** post-occlusive reactive hyperemia, rat, anesthesia, circulation**Code:** 3.3.3. Pathophysiology.

**For citation:** Dubensky A. Yu., Ryzhkov I. A., Lapin K. N., Tsokolaeva Z. I., Kalabushev S. N., Varnakova L. A., Dolgikh V. T., Grechko A. V. Influence of anesthesia type on the blood circulation in rats. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):79–86. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-79-86.

## ВВЕДЕНИЕ

Общая анестезия широко используется в экспериментальной биологии и медицине при регистрации функциональных показателей, моделировании патологических процессов и заболеваний, проведении хирургических вмешательств на лабораторных животных. Поскольку анестетики разных фармакологических групп и их комбинации могут по-разному влиять на показатели кровообращения лабораторного животного, то встает вопрос выбора наиболее подходящего варианта анестезии для конкретного исследования [1, 2]. Хлоралгидрат (ХГ) – инъекционный анестетик, обладающий хорошими гипнотическими, но слабыми анальгетическими свойствами. ХГ относят к агонистам ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в центральной нервной системе, активация которых вызывает гиперполяризацию нейронов и угнетение сознания. Из других нежелательных эффектов следует отметить раздражающее действие препарата на желудочно-кишечный тракт и высокий риск развития паралитической кишечной непроходимости при внутрибрюшинном введении у грызунов в концентрации выше 4–6% [1–3]. Тем не менее, этот препарат по-прежнему применяет-

ся в отдельных областях исследования с учетом своей доступности, относительно гладкого течения анестезии при соблюдении режима дозирования, а также химической инертности.

Золетил 100 (зол) – комбинированный анестетик, в состав которого входит тилетамин и золазепам. Тилетамин является кетаминоподобным NMDA-антагонистом, вызывающим состояние диссоциативной анестезии и обладающий также гипнотическим и антиноцицептивным действием, практически не угнетает функцию сердечно-сосудистой системы, но оказывает слабояраженный депрессивный эффект на респираторную функцию животного. Препараты группы агонистов α<sub>2</sub>-адренорецепторов используют в комбинации с NMDA-антагонистами с целью дополнительной седации и обеспечения мультимодальной анестезии. Ксилазин в комбинации с кетамин или золетилем обладает анальгетическим, миорелаксирующим и седативным действием [4].

Знание особенностей действия анестетика на системную гемодинамику и микроциркуляцию при моделировании патологического процесса или при

доклиническом тестировании фармакологических препаратов позволит более осмысленно интерпретировать получаемые результаты. Малоизученным остается вопрос влияния анестетиков на периферическое кровообращение. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – метод неинвазивной оценки показателей микроциркуляции у человека и животных, основанный на феномене доплеровского сдвига частоты излучения от движущихся объектов. Данная технология, несмотря на ряд присущих ей ограничений, позволяет объективно оценить перфузию кожи и других органов, а также исследовать влияние на микроциркуляцию различных патогенных факторов [5].

Функциональные пробы используются в клинической медицине и научных медицинских исследованиях для выявления особенностей жизнедеятельности органа или системы органов в условиях функциональной нагрузки на них, поскольку резервные возможности органа или ряд патологических процессов не проявляются в условиях функционального покоя. Оклюзионная проба (ОП) в сочетании с ЛДФ, ультразвуковым исследованием (УЗИ) или фотоплетизмографией используется в клинической функциональной диагностике для регистрации реактивной гиперемии в плечевой артерии или микроциркуляторном русле кожи, что позволяет неинвазивно оценивать вазомоторную функцию эндотелия, реактивность сосудистой системы и резерв капиллярного кровотока [6–8]. Модификация ОП для применения на лабораторных животных открывает новые возможности исследования физиологии и патофизиологии периферического кровообращения, а также тестирования лекарственных препаратов и вазоактивных веществ.

**Цель** – выявить особенности действия неингаляционных анестетиков на параметры центральной гемодинамики и микроциркуляции при окклюзионной пробе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в Научно-исследовательском институте общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) на половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 400–500 г ( $n = 28$ ). За 12 ч до начала эксперимента животных лишали корма при сохранении свободного доступа к воде. Дизайн исследования: проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование на лабораторных животных (*in vivo*). Исследование проводили в соответствии с принятыми национальными и международным биоэтическими стандартами (Директива 2010/63/EU). Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФНКЦ РР (протокол № Ю 2.4.18 от 20.12.2018). В зависимости от вида анестезии выделено две группы животных. В первой группе проводили анестезию 6% - м раствором хлоралгидрата 300 мг/кг внутривенно (группа «ХГ»,  $n = 14$ ). При снижении глубины анестезии (реакция на болевой стимул) выполняли дополнительную инъекцию хлоралгидрата 100 мг/кг внутривенно. Во второй группе («зол + ксил») осуществляли комбинированную анестезию: тилетамин/золазепам («Золетил 100», Virbac, Франция) 20 мг/кг и ксилазин («Ксиланит», ООО «НИТА-ФАРМ», Россия) 5 мг/кг внутривенно. Оба препарата перед введением разводили 0,9%-м раство-

ром NaCl до концентрации 20 мг/мл и 5 мг/мл соответственно. При снижении глубины анестезии выполняли дополнительную инъекцию тилетамина/золазепам 10 мг/кг внутримышечно.

С целью инвазивного измерения артериального давления (АД) и забора проб артериальной крови катетеризировали левую сонную артерию полиэтиленовым катетером PE-50 (OD 0,95 мм, ID 0,58 мм, SciCat, Россия) по ранее описанной методике [9]. Катетер по необходимости промывали 0,1–0,2 мл раствора нефракционированного гепарина (20 ЕД/мл) для поддержания его проходимости.

В ходе эксперимента животное дышало самостоятельно. После катетеризации сонной артерии крысу фиксировали в положении на спине на подогреваемой платформе монитора MouseMonitor S (INDUS Instruments, США). С целью измерения и контроля центральной температуры тела устанавливали ректальный термометр. В случае гипотермии (центральная температура тела ниже 36,0 °C) перед началом измерений животное согревали с помощью подогреваемой платформы и «светоотражающего покрывала». Период стабилизации животного перед началом измерений колебался от 15 до 20 мин.

Для измерения АД артериальный катетер с помощью тройника и инфузионной линии соединяли с трансдюсером Deltran DPT-100 (Utah Medical Products, США). Аналоговый сигнал давления с трансдюсера и прибора BP-100 передавался на прибор PowerLab16/35 (ADInstruments, Австралия), соединенный с персональным компьютером (ПК). Оцифрованный сигнал АД регистрировали, сохраняли в памяти жесткого диска ПК и анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro 8 (ADInstruments, Австралия). По данным кривой АД рассчитывали среднее артериальное давление ( $AD_{cp}$ ) за период измерения (5 мин).

Аналоговый сигнал электрокардиограммы (ЭКГ) в трех стандартных отведениях с поверхностных электродов платформы MouseMonitor S (INDUS Instruments, США), передаваемый на прибор PowerLab16/35 (ADInstruments, Австралия), оцифровывали и анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro 8. По данным ЭКГ рассчитывали усредненную частоту сердечных сокращений (ЧСС) за период измерения (5 мин), а также длительность интервалов PQ, QRS и QT<sub>c</sub>.

Кожный кровоток измеряли методом ЛДФ на подошвенной поверхности правой задней лапы крысы, предварительно протерев ее влажной марлевой салфеткой с целью очистки поверхности кожи. Оптический зонд прибора ЛАЗМА МЦ-3 (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) устанавливали перпендикулярно в центральной части подошвенной поверхности ступни и фиксировали пластырем, избегая избыточного давления на кожу. Локальный кожный кровоток регистрировали в течение 5 мин одновременно с записью ЭКГ и АД. Анализировали следующие показатели ЛДФ: среднюю величину перфузии (М, пф. ед.); среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока ( $\sigma$ , пф. ед.); коэффициент вариации перфузии ( $K_v$ , %) [5]. Для проведения ОП на голень задней лапы крысы надевали манжету сфигмоманометра – комплектующая деталь системы для неинвазивного измерения давления у грызунов «Систола» (ООО «Нейроботикс», Россия), соединенная с anerоидным манометром

и резиновой грушей. После регистрации базовой ЛДФ в течение 1 мин манжету надували до давления 200–220 мм рт. ст. и удерживали на этом уровне в течение 3 мин. После быстрого сдувания манжеты регистрировали ЛДФ еще в течение последующих 6 мин. Анализировали следующие показатели окклюзионной пробы:

- показатель микроциркуляции в период окклюзии ( $M_{окл}$ , пф. ед.);
- максимальное (пиковое) значение показателя микроциркуляции после устранения окклюзии ( $M_{max}$ , пф. ед.);
- резерв кровотока ( $PK = M_{max}/M$ , %);
- кожную сосудистую проводимость (cutaneous vascular conduction, CVC) для средней величины перфузии ( $CVC = M/Ad_{cp}$ ) и для максимальных значений гиперемии ( $CVC_{max} = M_{max}/Ad_{cp}$ ) [10];
- время достижения максимального кровотока после снятия окклюзии ( $T_{max}$ , с).

Для определения газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) забирали пробы артериальной крови (0,2 мл) из катетера в гепаринизированный «инсулиновый» шприц. Анализ газов и КОС (pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , BE,  $HCO_3^-$ ,  $SaO_2$ , лактат) проводили с помощью картриджей с реактивами CG4 + для анализатора iSTAT 1 (Abbott Point of Care Inc., США). Эти же животные без выведения из анестезии в дальнейшем использовались для проведения другого экспериментального исследования.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с помощью пакета программ

Statistica 13.0 (StatSoft, США), Prism 8 (GraphPad Software, США). Для оценки достоверности различий соответствующих показателей между двумя группами использовали критерий U Манна – Уитни. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха: Me [25 %; 75 %].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 28 включенных в исследование животных у одного из группы «ХГ» развилось осложнение катеризации на подготовительном этапе, в связи с чем это животное было эвтаназировано до проведения измерений и исключено из последующего анализа. Среди оставшихся животных не было зафиксировано преждевременной гибели или тяжелых непредвиденных осложнений. Основные результаты исследования представлены в табл. 1. При анализе показателей центральной гемодинамики отмечено статистически значимое снижение  $Ad_{cp}$  в группе «ХГ» по сравнению с группой «зол + ксил» ( $Ad_{cp}$  80 [61; 99] vs 103 [95; 121] мм рт. ст. соответственно), показатели ЧСС в группе «ХГ» не выходили за рамки нормальных значений для крыс (ЧСС 321 [256; 345]). В то же время в группе «зол + ксил» ЧСС была на нижней границе нормальных значений (ЧСС 238 [223; 249] мин<sup>-1</sup>). Значения кожного кровотока (М) статистически значимо не различались между группами «ХГ» и «зол + ксил» (М 12,6 [9,36; 18,2] vs 16,1 [15,3; 17,9] соответственно), тем не менее отмечена тенденция к меньшим значениям и большей вариабельности этого показателя в группе «ХГ» (рис. 1).

Таблица 1

**Влияние вида анестезии на центральную гемодинамику, газовый состав и кислотно-основное состояние артериальной крови крысы, Me [25; 75]**

Показатель	Группа «ХГ», n = 13	Группа «зол + ксил», n = 14
Масса тела, г	474 [438; 492]	456 [440; 472]
$Ad_{cp}$ , мм рт. ст.	80 [61; 99]	103 [95; 121]*
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	321 [256; 345]	238 [223; 249]*
Температура, °C	36,0 [35,9; 36,3]	35,7 [35,3; 36,0]*
pH	7,34 [7,32; 7,35]	7,33 [7,31; 7,37]
$pCO_2$ , мм рт. ст.	42,0 [39,9; 45,6]	45,3 [40,9; 48,8]
$pO_2$ , мм рт. ст.	65,0 [64,0; 71,0]	61,5 [54,0; 64,0]
BE, ммоль/л	-2,0 [-5,0; -1,0]	-2,0 [-5,0; 0,0]
$HCO_3^-$ ммоль/л	23,6 [20,7; 25,2]	24,5 [21,5; 25,6]
$SaO_2$ , %	91 [91; 93]	89 [86; 92]*
Лактат, ммоль/л	0,86 [0,7; 1,32]	1,12 [0,81; 1,45]

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между группами. ЧСС – частота сердечных сокращений; pH – водородный показатель;  $pCO_2$  – парциальное давление углекислого газа;  $pO_2$  – парциальное давление кислорода; BE – избыток/дефицит оснований;  $HCO_3^-$  – концентрация ионов бикарбоната;  $SaO_2$  – сатурация артериальной крови.

При анализе параметров постокклюзионной реактивной гиперемии (ПОРГ) в коже задней конечности крысы выявлено, что группы «ХГ» и «зол + ксил» не различались по значениям  $M_{max}$  (22,7 [19,1; 23,5] vs 23,9 [22,7; 24,8] соответственно) и PK (160 [147; 178] vs 142 [128; 155] соответственно) – показателям, харак-

теризующим резервные возможности регионарного кровообращения (рис. 2). Однако несмотря на одинаковые значения кожной сосудистой проводимости (CVC) в состоянии покоя при сравнении в группах «ХГ» и «зол + ксил» показатели максимальной вазодилатации ( $CVC_{max}$ ) при реактивной гиперемии (0,31 [0,24;

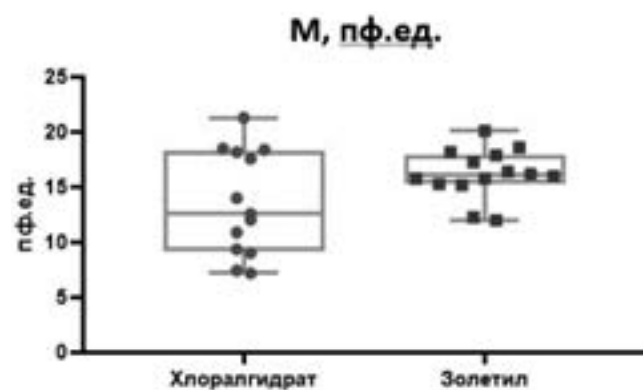


Рис. 1. Локальный кожный кровоток в группах «ХГ» и «зол + ксил»

0,32] vs 0,23 [0,18; 0,26] соответственно) (рис. 3) и времени ее достижения ( $T_{\max}$ ) (23,0 [15,0; 29,0] vs 10,1 [5,5; 14,0] соответственно) были выше в группе «ХГ» (рис. 4).

Сравнение параметров газового состава и КОС артериальной крови в исследуемых группах показало, что при обоих видах анестезии выявлялся компенсированный или субкомпенсированный смешанный ацидоз и умеренная артериальная гипоксемия, однако последняя оказалась более выраженной при анестезии «зол + ксил» (табл. 1).

В табл. 2 представлены параметры длительности интервалов и амплитуды зубцов ЭКГ при анестезии «ХГ» и «зол + ксил». Статистический анализ не выявил значимых межгрупповых различий по этим показателям, однако интервал  $QT_c$  был удлиннен по сравнению с нормой для крыс без анестезии (по литературным данным) [11].

Таблица 2

Влияние вида анестезии на параметры электрокардиограммы крыс, Ме [25; 75]

Показатель	Группа «ХГ», n = 13	Группа «зол + ксил», n = 14
PR, с	0,052 [0,050; 0,054]	0,052 [0,051; 0,055]
QRS, с	0,018 [0,016; 0,019]	0,017 [0,015; 0,022]
$QT_c$ , с	0,120 [0,095; 0,131]	0,099 [0,090; 0,118]
T, с	0,021 [0,011; 0,026]	0,018 [0,012; 0,031]

Примечание: PR – длительность интервала PR; QRS – длительность интервала QRS,  $QT_c$  – длительность коррегированного интервала QT, рассчитанная по формуле Базетта для крыс; T – длительность зубца T.

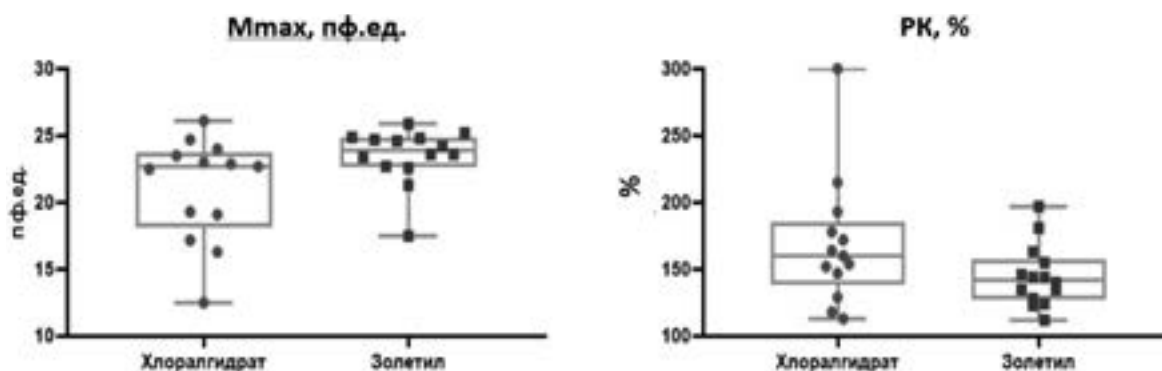


Рис. 2. Показатели резервных возможностей кожного кровотока ( $M_{\max}$ , PK)

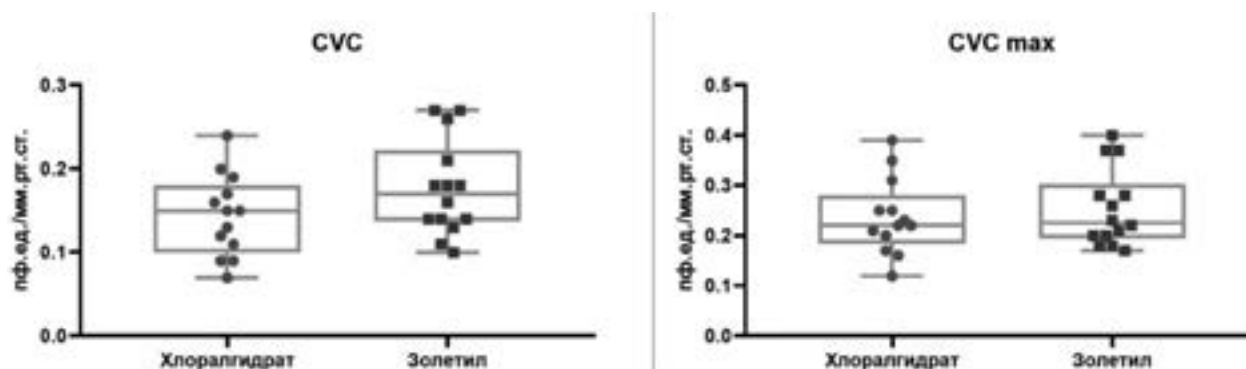


Рис. 3. Показатели кожной сосудистой проводимости в покое (CVC) и при реактивной гиперемии ( $CVC_{\max}$ ) в группах «ХГ» и «зол + ксил»

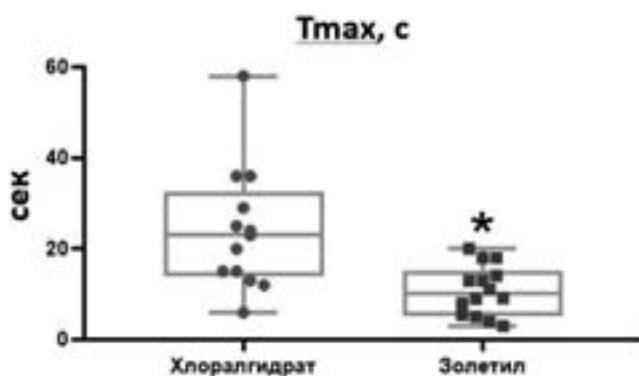


Рис. 4. Время достижения максимального кожного кровотока при окклюзионной пробе ( $T_{max}$ ) в группах «ХГ» и «зол + ксил»

Физиологические эффекты неингаляционных анестетиков или их комбинаций на центральную и регионарную гемодинамику могут серьезно повлиять на течение эксперимента и достоверность получаемых данных, поэтому сравнивали две схемы неингаляционной анестезии: «зол + ксил» и моноанестезия ХГ. Применение комбинации кетамин/ксилазин в настоящее время является рекомендуемым методом анестезии грызунов по причине быстрого достижения хирургической стадии анестезии, эффективной миорелаксации и приемлемой аналгезии [12]. Золетил в комбинации с кетамином в качестве неингаляционных анестетиков значимых нарушений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы не вызывает.

ХГ используется в качестве анестетика в основном при проведении малоинвазивных острых экспериментов. K. J. Field и соавт. [13] сравнили эффекты анестезии ХГ, пентобарбитала и уретана у взрослых беспородных крыс-самцов. У ХГ выявлена сильная линейная зависимость между вводимой дозой и продолжительностью анестезии: в исследуемой дозе 300 мг/кг отмечалась значимая миорелаксация, респираторная депрессия (гипоксемия и гиперкапния) и отсутствие реакций на болевые стимулы в среднем в течение 90 мин. В нашем исследовании в случае моноанестезии ХГ отмечалась умеренная, но значимая артериальная гипотензия ( $AD_{ср}$  около 80 мм рт. ст.), в то время как использование схемы «зол + ксил» к выраженным кардиодепрессивным эффектам не приводило. Выявленные гемодинамические эффекты ХГ хорошо согласуются с данными ранее проведенных экспериментальных исследований на крысах [14, 15] и подтверждают существенные изменения кровообращения при использовании данного препарата в относительно высоких дозах (300 мг/кг и более), необходимых для достижения хирургической стадии наркоза.

Для анестезии препаратами класса NMDA-антагонистов, к которым относится тилетамин (входит в комбинацию золетил), нехарактерна артериальная гипотензия вследствие поддержания тонуса симпатического отдела нервной системы [1, 3, 15], однако в ряде источников все же отмечают угнетающее действие подобных комбинаций на дыхание и кровообращение у грызунов [16]. Относительная брадикардия в группе «зол + ксил» может быть обусловлена соответствующим эффектом ксилазина [1, 3].

Несмотря на артериальную гипотензию в группе «ХГ» исследуемые группы статистически значимо не

различались по показателям перфузии кожи (M и CVC), однако в группе «ХГ» отмечалась большая вариабельность показателя M. Полученные результаты указывают на то, что тенденция к артериальной гипотензии в этой группе обусловлена прежде всего снижением сердечного выброса, а не периферической вазодилатацией кожных сосудов. Однако это требует дальнейшего экспериментального подтверждения.

Особенностью данного исследования стало применение модернизированной ОП для оценки резерва кожной микроциркуляции. Не было выявлено выраженных различий между группами по показателям  $M_{max}$  и РК, характеризующих резервные возможности регионарного кровообращения, однако выявлены различия по показателям  $CVC_{max}$  и  $T_{max}$ , характеризующих сосудистую реактивность. Эти данные указывают на то, что вид анестезии влияет не только на показатели центральной гемодинамики животного, но и изменяет амплитудные и временные характеристики реактивности микрососудов кожи. S. F. Rodrigues и соавт. [17] провели оценку микрососудистой реактивности *in situ* с помощью прижизненной микроскопии артериол брыжейки у крыс под анестезией ХГ или кетамин + ксилазин. Диаметр артериол оценивался до и после местного применения модуляторов сосудистого тонуса – брадикинина, ацетилхолина или норадреналина. Эффекты ацетилхолина не отличались между группами. В группе «кетамин + ксилазин» отмечалось значительное снижение вазодилатационного эффекта брадикинина и вазоконстрикторного эффекта норадреналина по сравнению с группой «ХГ», что было объяснено прямым эндотелий-независимым влиянием кетамина на гладкомышечные элементы сосудов, а также блокированием  $\alpha_1$ -адренорецепторов ксилазином. Результаты этого исследования на мезентеральных сосудах хорошо согласуются с результатами нашего исследования кожной микроциркуляции.

При оценке полученных в ходе эксперимента показателей КОС у лабораторных животных вне зависимости от способа неингаляционной анестезии отмечались умеренные гипоксемия и гиперкапния, сопровождавшиеся в обоих случаях компенсированным или скомпенсированным смешанным ацидозом, что свидетельствует об угнетении респираторной функции. Такие нарушения газообмена и метаболизма еще раз подчеркивают важность дыхания кислородно-воздушной смесью при любом виде анестезии для предупреждения гипоксии.

Несмотря на отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по параметрам ЭКГ, регистрируемых в проведенном исследовании, в литературе встречаются данные об удлинении интервала  $QT_c$  в сравнении с крысами без анестезии [11].

В специальной литературе есть лишь единичные работы, посвященные экспериментальному исследованию механизмов и диагностического значения ОП у грызунов [18]. Усовершенствованные методические подходы и адаптация ОП для применения у мелких лабораторных животных открывают новые возможности для изучения патогенеза микроциркуляторных нарушений при различных заболеваниях и патологических процессах.

В настоящее время использование ЛДФ с функциональными пробами для оценки гемодинамических влияний на микроциркуляцию различных методов анестезии

является редким явлением. Учитывая неинвазивность данной методики, а именно отсутствие непосредственного влияния на физиологические показатели, высокую чувствительность при исследовании малого объема тканей, возможность точного определения отклонений параметров микроциркуляции при воздействии различных стимулов, представляет интерес ее дальнейшее использование для оценки параметров регионарной гемодинамики в различных экспериментальных моделях [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оба исследованных вида анестезии обеспечивают достаточный для проведения небольших хирургических вмешательств уровень анестезии, не вызывают тяжелых побочных эффектов за исключением умеренной гипоксемии (без подачи дополнительного кислорода). Удлинение интервала QT под действием хлоралгидрата или комбинации тилетамин/золазепам + ксилазин может способствовать кардиотоксичности других

применяемых в эксперименте препаратов. Применяемые инъекционные анестетики имеют свои особенности действия: для анестезии хлоралгидратом характерна умеренная артериальная гипотензия и высокая вариабельность кожного кровотока, для комбинации тилетамин/золазепам + ксилазин – относительная брадикардия на фоне сохраненного уровня артериального давления и периферического кровотока. Полученные данные позволят учитывать эти особенности анестезии при планировании других экспериментальных исследований. Разработанная модифицированная окклюзионная проба может использоваться для исследования нарушений микроциркуляции при экспериментальном моделировании различной патологии.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Fish R.E., Brown M.J., Danneman P.J., Karas A.Z., editors. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008. 656 p.
2. Flecknell P. Laboratory animal anaesthesia. 4th ed. Waltham, MA: Academic Press; 2016. 300 p.
3. Meyer R.E., Fish R.E. Pharmacology of injectable anesthetics, sedatives, and tranquilizers. In: Fish R.E., Brown M.J., Danneman P.J., Karas A.Z., editors. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008. p. 27–82.
4. Struck M.B., Andrutis K.A., Ramirez H.E. et al. Effect of a short-term fast on ketamine-xylazine anesthesia in rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2011;50(3):344–348.
5. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: региональный кровоток и микроциркуляция: обзор. Ч. I // Общая реаниматология. 2016. Т. 12, № 2. С. 66–89.
6. Roustit M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: An insight into methods. *Microcirculation.* 2012;19(1):47–64.
7. Сагайдачный А.А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018. Т. 17, № 3. С. 5–22. DOI 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.
8. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. М.: ЛИБРОКОМ, 2013. 496 с.
9. Лапин К.Н., Рыжков И.А., Мальцева В.А. и др. Катетеризация сосудов мелких лабораторных животных при проведении биомедицинских исследований: технологические аспекты метода: обзор // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20, № 3. С. 168–181. DOI 10.20538/1682-0363-2021-3-168-181.
10. Tew G.A., Klonizakis M., Crank H. et al. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvasc Res.* 2011;82(3):326–332. DOI 10.1016/j.mvr.2011.07.007.
11. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с.
12. Irwin M.R., Curay C.M., Choi S. et al. Basic physiological effects of ketamine-xylazine mixture as a general anesthetic preparation for rodent surgeries. *Brain Res.* 2023;1804:148251. DOI 10.1016/j.brainres.2023.148251.
13. Field K.J., White W.J., Lang C.M. Anaesthetic effects of chloral hydrate, pentobarbitone and urethane in adult male rats. *Lab Anim.* 1993;27(3):258–269. DOI 10.1258/002367793780745471.

## REFERENCES

1. Fish R.E., Brown M.J., Danneman P.J., Karas A.Z., editors. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008. 656 p.
2. Flecknell P. Laboratory animal anaesthesia. 4th ed. Waltham, MA: Academic Press; 2016. 300 p.
3. Meyer R.E., Fish R.E. Pharmacology of injectable anesthetics, sedatives, and tranquilizers. In: Fish R.E., Brown M.J., Danneman P.J., Karas A.Z., editors. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008. p. 27–82.
4. Struck M.B., Andrutis K.A., Ramirez H.E. et al. Effect of a short-term fast on ketamine-xylazine anesthesia in rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2011;50(3):344–348.
5. Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute blood loss: Regional blood flow and microcirculation (Review, Part I). *General Reanimatology.* 2016;12(2):66–89. (In Russian).
6. Roustit M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: An insight into methods. *Microcirculation.* 2012;19(1):47–64.
7. Sagaidachnyi A.A. Reactive hyperemia test: Methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional Hemodynamics and Microcirculation.* 2018;17(3):5–22. DOI 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22. (In Russian).
8. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Funktsionalnaia diagnostika sostoiianiia mikrotsirkulatorno-tkanevykh sistem: kolebaniia, informatsiia, nelineinost. Moscow: LIBROKOM; 2013. 496 p. (In Russian).
9. Lapin K.N., Ryzhkov I.A., Maltseva V.A. et al. Vascular catheterization in small laboratory animals in biomedical research: Technological aspects of the method (review article). *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(3):168–181. DOI 10.20538/1682-0363-2021-3-168-181. (In Russian).
10. Tew G.A., Klonizakis M., Crank H. et al. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvasc Res.* 2011;82(3):326–332. DOI 10.1016/j.mvr.2011.07.007.
11. Karkishchenko N.N., Gracheva S.V., editors. Rukovodstvo po laboratornym zhiivotnym i alternativnym modeliam v biomeditsinskikh issledovaniakh. Moscow: Profil-2S; 2010. 358 p. (In Russian).
12. Irwin M.R., Curay C.M., Choi S. et al. Basic physiological effects of ketamine-xylazine mixture as a general anesthetic preparation for rodent surgeries. *Brain Res.* 2023;1804:148251. DOI 10.1016/j.brainres.2023.148251.
13. Field K.J., White W.J., Lang C.M. Anaesthetic effects of chloral hydrate, pentobarbitone and urethane in adult male rats. *Lab Anim.* 1993;27(3):258–269. DOI 10.1258/002367793780745471.

14. Васютина М.Л., Смирнова С.В. Сравнительный анализ препаратов, используемых для анестезии у крыс // Вестник Новгородского государственного университета. 2015. Т. 86, № 1. С. 41–43.
15. Савенко И.А., Усманский Ю.В., Ивашев М.Н. и др. Возможность применения ветеринарного препарата в экспериментальной фармакологии // Фундаментальные исследования. 2012. Т. 5, № 2. С. 422–425.
16. Jiron J.M., Mendieta Calle J.L., Castillo E.J. et al. Comparison of iso-flurane, ketamine-dexmedetomidine, and ketamine-xylazine for general anesthesia during oral procedures in rice rats (*oryzomys palustris*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2019;58(1):40–49. DOI 10.30802/AALAS-JAALAS-18-000032.
17. Rodrigues S.F., de Oliveira M.A., Martins J.O. et al. Differential effects of chloral hydrate- and ketamine/xylazine-induced anesthesia by the s.c. route. *Life Sci.* 2006;79(17):1630–1637. DOI 10.1016/j.lfs.2006.05.019.
18. Yuan X., Wu Q., Shang F. et al. A comparison of the cutaneous microvascular properties of the Spontaneously Hypertensive and the Wistar-Kyoto rats by Spectral analysis of Laser Doppler. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(4):342–352. DOI 10.1080/10641963.2018.1481424.
19. Rajan V., Varghese B., van Leeuwen T.G. et al. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers Med Sci.* 2009;24(2):269–283. DOI 10.1007/s10103-007-0524-0.
14. Vasyutina M.L., Smirnova S.V. The comparative analysis of medicines used for general anesthesia in rats. *Vestnik NovSU.* 2015;86(1):41–43. (In Russian).
15. Savenko I.A., Usmansky Yu.V., Ivashev M.N. et al. Chance of veterinary medicine in experimental pharmacology. *Fundamental Research.* 2012;5(2):422–425. (In Russian).
16. Jiron J.M., Mendieta Calle J.L., Castillo E.J. et al. Comparison of iso-flurane, ketamine-dexmedetomidine, and ketamine-xylazine for general anesthesia during oral procedures in rice rats (*oryzomys palustris*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2019;58(1):40–49. DOI 10.30802/AALAS-JAALAS-18-000032.
17. Rodrigues S.F., de Oliveira M.A., Martins J.O. et al. Differential effects of chloral hydrate- and ketamine/xylazine-induced anesthesia by the s.c. route. *Life Sci.* 2006;79(17):1630–1637. DOI 10.1016/j.lfs.2006.05.019.
18. Yuan X., Wu Q., Shang F. et al. A comparison of the cutaneous microvascular properties of the Spontaneously Hypertensive and the Wistar-Kyoto rats by Spectral analysis of Laser Doppler. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(4):342–352. DOI 10.1080/10641963.2018.1481424.
19. Rajan V., Varghese B., van Leeuwen T.G. et al. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers Med Sci.* 2009;24(2):269–283. DOI 10.1007/s10103-007-0524-0.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****А. Ю. Дубенский** – аспирант.**И. А. Рыжков** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальных исследований.**К. Н. Лапин** – научный сотрудник.**З. И. Цоколаева** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник.**С. Н. Калабушев** – научный сотрудник.**Л. А. Варнакова** – младший научный сотрудник.**В. Т. Долгих** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник.**А. В. Гречко** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****A. Yu. Dubensky** – Postgraduate.**I. A. Ryzhkov** – Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory of Experimental Studies.**K. N. Lapin** – Researcher.**Z. I. Tsokolaeva** – Candidate of Sciences (Biology), Leading Researcher.**S. N. Kalabushev** – Researcher.**L. A. Varnakova** – Junior Researcher.**V. T. Dolgikh** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Chief Researcher.**A. V. Grechko** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences.

# ЭФФЕКТЫ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ НА СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЕ, ОБОГАЩЕННОЙ ФРУКТОЗОЙ И ЖИРОМ

Елена Алексеевна Чабанец<sup>1✉</sup>, Азамат Халидович Каде<sup>2</sup>,  
Олег Владимирович Цымбалов<sup>3</sup>, Артем Иванович Трофименко<sup>4</sup>,  
Герман Геннадьевич Ким<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>chabanets@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4021-405X>

<sup>2</sup>akh\_kade@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

<sup>3</sup>tsimbal\_ov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

<sup>4</sup>artemtrofimenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

<sup>5</sup>kim\_06011998\_69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7621-4019>

**Аннотация.** Цель – изучить влияние в эксперименте у крыс транскраниальной электростимуляции-терапии на показатели в динамике системного воспаления и процентное содержание висцеральной жировой ткани при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром. В исследовании задействовано 180 самцов белых нелинейных крыс, случайно по 60 особей, распределенных на три группы: группа 1 – стандартный рацион; группа 2 – диета, обогащенная фруктозой и жиром; группа 3 – диета, обогащенная фруктозой и жиром, и проведение транскраниальной электростимуляции-терапии. В сыворотке крови определяли концентрацию фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-15, интерлейкина-19. Измеряли процентное содержание висцеральной жировой ткани по отношению к массе тела. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что применение транскраниальной электростимуляции на фоне диеты, обогащенной фруктозой и жиром, сопровождается снижением процентного содержания висцеральной жировой ткани, сывороточной концентрации фактора некроза опухоли-α и ростом уровня интерлейкина-19, по сравнению с крысами группы 2, находящимися на той же диете, но без сеансов электростимуляции. Обращает на себя внимание, что по мере увеличения продолжительности исследования в группе 2 уровень интерлейкина-19 в сыворотке крови возрастает, в то же время в группе 3 наблюдается обратная тенденция. Выявлена обратная зависимость между предиктивными переменными транскраниальной электростимуляции, интерлейкина-19 с переменной фактора некроза опухоли-α. Полученные данные также могут свидетельствовать в пользу того, что в случае высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения, в эксперименте у крыс интерлейкин-15 нельзя однозначно рассматривать в качестве ключевого фактора, ассоциированного со снижением содержания висцеральной жировой ткани.

**Ключевые слова:** транскраниальная электростимуляция, ток Лебедева, системное воспаление, висцеральная жировая ткань, фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-15, интерлейкин-19, обогащенная фруктозой и жиром диета

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

**Для цитирования:** Чабанец Е. А., Каде А. Х., Цымбалов О. В., Трофименко А. И., Ким Г. Г. Эффекты транскраниальной электростимуляции на системное воспаление при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 87–94. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-87-94.



## EFFECTS OF TRANSCRANIAL ELECTRICAL THERAPY ON SYSTEMIC INFLAMMATION IN A HIGH-FAT FRUCTOSE DIET

Elena A. Chabanets<sup>1✉</sup>, Azamat Kh. Kade<sup>2</sup>, Oleg V. Tsymbalov<sup>3</sup>, Artem I. Trofimenko<sup>4</sup>, German G. Kim<sup>5</sup><sup>1, 2, 3, 4</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia<sup>4</sup>Research Institute – S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russia<sup>5</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia<sup>1</sup>chabanets@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4021-405X><sup>2</sup>akh\_kade@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0694-9984><sup>3</sup>tsimbal\_ov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272><sup>4</sup>artemtrofimenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739><sup>5</sup>kim\_06011998\_69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7621-4019>

**Abstract.** The study aims to conduct a transcranial electrical stimulation therapy trial in rats influencing the indicators of systemic inflammation dynamics and the percentage content of visceral adipose tissue in a high-fat fructose diet. The study included 180 male outbred rats, which were randomly distributed into three groups: the first group had a standard diet; the second group received the high-fat fructose diet; and the third group received both transcranial electrical stimulation therapy and the high-fat fructose diet. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-15, and interleukin-19 concentrations were measured in blood serum. The percentage of visceral adipose tissue in relation to body weight was calculated. The percentage content of visceral adipose tissue and serum concentration of tumor necrosis factor- $\alpha$  were lower, and interleukin-19 was higher in rats that received transcranial electrical stimulation with a high-fat fructose diet in comparison to the second group, which did not undergo the stimulation. Interleukin-19 level in the blood serum of rats in the second group grew as the trial progressed, whereas the opposite occurred in the third group. There was an inverse relation between the predictive variables of transcranial electrical stimulation, interleukin-19, and the variable of tumor necrosis factor- $\alpha$ . The data obtained in the experiment may also indicate that interleukin-15 cannot be unequivocally considered as a key factor associated with a decrease in visceral adipose tissue content when introducing a high fructose and animal-based saturated fat diet to rats.

**Keywords:** transcranial electrical stimulation, Lebedev's current, systemic inflammation, visceral adipose tissue, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-15, interleukin-19, high-fat fructose diet

**Code:** 3.3.3. Pathophysiology.

**For citation:** Chabanets E.A., Kade A.Kh., Tsymbalov O.V., Trofimenko A.I., Kim G.G. Effects of transcranial electrical therapy on systemic inflammation in a high-fat fructose diet. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):87–94. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-87-94.

## ВВЕДЕНИЕ

Достижения бурно развивающейся пищевой промышленности XX и начала XXI вв., внедряемые крупными транснациональными компаниями, насытили рынок доступными по цене, вкусными и высококалорийными пищевыми продуктами глубокой переработки с высоким содержанием сахара, фруктозы и насыщенных жиров, а также заложили основы рациона питания современного человека – так называемой «западной диеты» [1].

Во многих исследованиях показано наличие положительной причинной связи между широким распространением «западной диеты» и ростом частоты ряда социально значимых заболеваний [2]. Считается, что развивающееся у приверженцев «западной диеты» хроническое системное воспаление (low-grade inflammation), запускает единый патогенетический континуум для развития и прогрессирования ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, инсулинорезистентности и сахарного диабета II типа, эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также некоторых видов злокачественных новообразований [3].

Основополагающее значение в лечении данной категории пациентов занимают немедикаментозные методы – диета и дозированная физическая активность [4]. Однако существует проблема низкой мотивации пациентов с нерациональным питанием и ассоциированными заболеваниями к коррекции образа жизни [5, 6], чем обуславливается интерес к разработке таких немедикаментозных методов лечения, как транскраниальная электростимуляция.

В данной области существуют отдельные экспериментальные исследования, посвященные оценке эффективности методов транскраниальной электростимуляции, в частности показаны положительные эффекты транскраниальной электротерапии постоянным током (tDCS) в отношении уменьшения активности неспецифического «low grade»-воспаления у крыс на фоне ожирения [7].

Однако подобных работ, посвященных оценке показателей системного «low-grade»-воспаления и содержания висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в динамике при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром, с применением методов транс-

краниальной электротерапии импульсным током (tPCS) и родственной ему транскраниальной электротерапии переменным током (tACS) в доступной нам литературе не найдено.

Российскими учеными проведено значительное количество исследований по коррекции нейроиммunoэндокринных нарушений и патологических процессов с применением транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) [8], в том числе ассоциированных с патогенетическими механизмами ожирения и сахарного диабета II типа [9].

В связи с указанными данными актуально исследование воздействия ТЭС-терапии на показатели хронического системного «low-grade»-воспаления и содержание ВЖТ у крыс при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром (HFFD – high-fat fructose diet), которая, по данным литературы, воссоздает основные эффекты «западной диеты» [10, 11].

**Цель** – изучить влияние транскраниальной электростимуляции на показатели системного воспаления и процентное содержание висцеральной жировой ткани в динамике при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром, в эксперименте у крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе вивария Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России и получило одобрение независимого этического комитета (протокол № 94 от 10.11.2020). В исследовании задействовано 180 белых нелинейных самцов крыс массой 200–250 г. Содержание животных осуществляли в индивидуально-вентилируемых пластиковых клетках с древесной стружкой, плотность размещения 350 см<sup>2</sup> на одно животное в условиях 12-часового режима день/ночь, температуре 23 °С, влажности 65 % и неограниченным доступом к корму и воде.

Животные рандомно по 60 особей распределены на три группы: группа 1 – стандартный рацион; группа 2 – диета, обогащенная фруктозой и жиром; группа 3 – диета, обогащенная фруктозой и жиром, и проведение ТЭС-терапии. В каждой группе проведена разбивка на три подгруппы по 20 крыс в каждой по срокам эвтаназии и забору материала: А – на 30-е сутки исследования, В – на 60-е сутки, С – на 90-е сутки.

Рандомизацию животных выполнили с использованием функции = RAND в Microsoft Excel. Распределение животных на группы и анализ результатов проведен авторами без введения в рабочую группу дополнительных лиц.

В исследование не включали животных с признаками воспаления в зоне имплантации подкожных электродов, заболеваний и травм.

За две недели до начала эксперимента у всех включенных в исследование крыс выполнили установку титановых электродов для электростимуляции [12]. Процедуру проводили под наркозом: телазол 20 мг/кг (Zoetis Inc., Испания) и ксила 5 мг/кг (Interchemie, Нидерланды) внутримышечно.

Стандартный рацион у животных группы 1 включал гранулированный корм с общей калорийностью 3 000 ккал/кг, долей белка 19,5 % (ООО «Микс Лайн», Россия).

Диета, обогащенная фруктозой и жиром (группы 2 и 3) включала гранулированный корм с добавкой по весу 8 % казеина (для выравнивания с группой 1 по содержанию белка), 15 % фруктозы и 17 % лярда, общей калорийностью 4 170 ккал/кг, дополнительно питьевая вода была заменена на 20 %-й раствор фруктозы [10, 11].

Для проведения ТЭС-терапии использовали аппарат «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», Россия) со следующими параметрами: биполярный импульсный режим, импульсы длительностью  $3,75 \pm 0,25$  мс, сила тока 0,6 мА, частота тока 70 Гц, продолжительность сеанса 30 мин, частота 1 раз в сутки, ежедневно [12].

В группах 1 и 2 электроды крыс также подключали к выходам электростимулятора, но в ходе идентичной по продолжительности и частоте проведения процедуры аппарат «ТРАНСАИР-03» был выключен.

За 16 часов до каждой контрольной точки кормление крыс прекращали, раствор фруктозы меняли на питьевую воду, при этом доступ к воде оставляли свободным. Проводили взвешивание и животных вводили в наркоз. После торакотомии кровь из правого предсердия набирали одноразовым стерильным шприцем. Затем проводили эвтаназию крыс путем смещения шейных позвонков, секцию с последующим определением массы висцеральной жировой ткани (ВЖТ). Содержание ВЖТ определяли как процентное отношение суммы параренального (левая почка) и эпидидимального (левый семенник) жира к массе тела [13].

Основной исход исследования – уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-15 (ИЛ-15), интерлейкина-19 (ИЛ-19) в сыворотке крови и процентное содержание ВЖТ.

Определение показателей проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ИЛ-15 (SEA061Ra), ИЛ-19 (SEB190Ra) и ФНО- $\alpha$  (SEA133Ra), строго в соответствии с протоколами, рекомендуемыми производителем (Cloud-Clone Corp., КНР). В работе использовали микропланшетный спектрофотометр Filter Max F5 (Molecular Devices, США) и микропланшетный вошер Hydro Flex M8/2 Ch.8-игольный (Tecan, Австрия).

Статистическую обработку результатов исследования провели с использованием Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США), GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, США) и Statistica 13.3 (StatSoft, США). Проверка распределения полученных результатов проведена с помощью критериев Шапиро – Уилка и Д’Агостино – Пирсона. В связи с отклонением данных от нормального закона распределения для описательной статистики использовали медиану (Me) и интерквартильный интервал (Q1–Q3). Межгрупповые различия описали с использованием процентной разницы, а внутригрупповые – процентного изменения. В ходе межгруппового сравнения трех и более независимых групп использовали критерий Краскелла – Уоллиса. Далее для парного сравнения групп применяли тест post-hoc Данна. Множественный линейный регрессионный анализ применяли для поиска и оценки взаимосвязи между предикторными переменными и концентрацией ФНО- $\alpha$ . Нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых различий отклоняли при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Межгрупповой анализ показателей на 30-е сутки наблюдения**

В группе 3А по отношению к группе 1А выявлено, что концентрация ИЛ-19 выше на 33,1 % ( $p < 0,05$ ), ВЖТ выше на 40,0 % ( $p < 0,05$ ), по содержанию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-15 статистически значимых различий не отмечено ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). В группе 2А по отношению к группе 1А выявлено, что концентрация ФНО- $\alpha$  выше

на 7,9 % ( $p < 0,05$ ), ВЖТ выше на 55,1 % ( $p < 0,05$ ), ИЛ-19 ниже на 6,7 % ( $p < 0,05$ ), по содержанию ИЛ-15 статистически значимых различий не отмечено ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). В группе 3А по отношению к группе 2А выявлено, что концентрация ФНО- $\alpha$  ниже на 12,3 % ( $p < 0,05$ ), ИЛ-19 выше на 39,5 % ( $p < 0,05$ ), по содержанию ВЖТ и уровню ИЛ-15 статистически значимых различий не отмечено ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1

**Процентное содержание висцеральной жировой ткани и концентрация цитокинов в сыворотке крови крыс на 30-е сутки исследования**

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	18,40 (17,33–20,48)	19,91 (18,75–22,66)	17,61 (17,22–18,83)
	KW = 15,72, $p = 0,0004$ ; $p_{1-2} = 0,0281$ ; $p_{1-3} = 0,5863$ ; $p_{2-3} = 0,0003$		
ИЛ-15, пг/мл	53,90 (51,41–58,33)	57,33 (51,55–74,90)	50,91 (44,96–61,76)
	KW = 5,059, $p = 0,0797$ ; $p_{1-2} = 0,2927$ ; $p_{1-3} > 0,9999$ ; $p_{2-3} = 0,0957$		
ИЛ-19, пг/мл	20,20 (19,43–21,67)	18,89 (18,64–19,10)	28,20 (21,40–30,05)
	KW = 39,15, $p < 0,0001$ ; $p_{1-2} = 0,0038$ ; $p_{1-3} = 0,0073$ ; $p_{2-3} < 0,0001$		
ВЖТ, %	0,46 (0,43–0,50)	0,81 (0,67–0,98)	0,69 (0,46–0,92)
	KW = 25,94, $p < 0,0001$ ; $p_{1-2} < 0,0001$ ; $p_{1-3} = 0,0049$ ; $p_{2-3} = 0,1768$		

Примечание: при  $p < 0,05$  принимали альтернативную гипотезу о наличии статистически значимых межгрупповых различий; при  $p > 0,05$  принимали нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий.

Таким образом, на 30-е сутки HFFD в группах 2 и 3 отмечено умеренное повышение процентного содержания ВЖТ, по сравнению с группой 1, что в целом согласуется с данными литературы [14, 15]. В группе 3 растет сывороточная концентрация ФНО- $\alpha$  и снижается уровень ИЛ-19, по сравнению с группой 2. При этом ФНО- $\alpha$  является важнейшим провоспалительным цитокином, уровень которого, как считается, имеет прямую зависимость от активности хронического системного «low-grade»-воспаления, содержания ВЖТ и может служить предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [15, 16]. В свою очередь, ИЛ-19 является положительным регулятором метаболической активности адипоцитов и уменьшает инсулинорезистентность [17].

Обращает на себя внимание отсутствие различий между группами 2 и 3 по содержанию ИЛ-15 и ВЖТ, хотя ИЛ-15 и является провоспалительным цитоки-

ном, в настоящее время его преимущественно рассматривают как фактор, ассоциированный со снижением содержания ВЖТ [18].

**Межгрупповой анализ показателей на 60-е сутки наблюдения**

В группе 3В по отношению к группе 1В выявлено, что концентрация ИЛ-19 выше на 10,9 % ( $p < 0,05$ ), по содержанию ВЖТ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-15 статистически значимых различий не отмечено ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). В группе 2В по отношению к группе 1В выявлено, что концентрация ФНО- $\alpha$  выше на 20,2 % ( $p < 0,05$ ), по содержанию ВЖТ, ИЛ-19 и ИЛ-15 – без статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). В группе 3В по отношению к группе 2В выявлено, что концентрация ФНО- $\alpha$  ниже на 16,7 % ( $p < 0,05$ ), ИЛ-19 выше на 12,9 % ( $p < 0,05$ ), ИЛ-15 ниже на 22,1 % ( $p < 0,05$ ) и содержание ВЖТ ниже на 32,7 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

**Процентное содержание висцеральной жировой ткани и концентрация цитокинов в сыворотке крови крыс на 60-е сутки исследования**

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	17,55 (17,07–18,12)	21,49 (19,73–22,74)	18,18 (17,41–19,07)
	KW = 23,40, $p < 0,0001$ ; $p_{1-2} < 0,0001$ ; $p_{1-3} = 0,2982$ ; $p_{2-3} = 0,0055$		
ИЛ-15, пг/мл	50,55 (46,05–59,50)	59,83 (49,70–68,77)	47,92 (41,70–52,26)
	KW = 9,620, $p = 0,0081$ ; $p_{1-2} = 0,2148$ ; $p_{1-3} = 0,5957$ ; $p_{2-3} = 0,0061$		
ИЛ-19, пг/мл	20,04 (19,68–20,63)	19,64 (19,31–19,93)	22,34 (21,03–23,46)
	KW = 27,89, $p < 0,0001$ ; $p_{1-2} = 0,0979$ ; $p_{1-3} = 0,0055$ ; $p_{2-3} < 0,0001$		

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ВЖТ, %	0,73 (0,65–0,94)	0,89 (0,72–0,95)	0,64 (0,54–0,74)
KW = 13,42, p = 0,0012; p <sub>1-2</sub> = 0,3610; p <sub>1-3</sub> = 0,1080; p <sub>2-3</sub> = 0,0008			

Примечание: при  $p < 0,05$  принимали альтернативную гипотезу о наличии статистически значимых межгрупповых различий; при  $p > 0,05$  принимали нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий.

На 60-е сутки HFFD тенденция в отношении ВЖТ сохраняется. При этом в группе 3 содержание ВЖТ ниже, чем в группе 2. Выявленные изменения могут указывать на положительное влияние ТЭС-терапии в отношении висцерального ожирения. В пользу чего может свидетельствовать то, что в группе 3 уровень ФНО-α не отличается от группы 1 (контроль) и уровень ИЛ-19 остается выше, чем в группе 2. Обращает на себя внимание, что в группе 2 уровень ИЛ-15 выше, чем в группе 3. Умеренный рост концентрации ИЛ-15 в группе 2, по отношению к группам 1 и 3 может свидетельствовать в пользу развития провоспалительных и проатерогенных изменений в сосудистой стенке [19].

#### Межгрупповой анализ показателей на 90-е сутки наблюдения

В группе 3С по отношению к группе 1С выявлено, что концентрация ИЛ-19 выше на 10,5 % ( $p < 0,05$ )

и содержание ВЖТ выше на 29,1 % ( $p < 0,05$ ), по уровню ФНО-α и ИЛ-15 статистически значимых различий не отмечено ( $p > 0,05$ ) (табл. 3). В группе 2С по отношению к группе 1С выявлено, что концентрация ФНО-α выше на 15,1 % ( $p < 0,05$ ), ИЛ-15 выше на 27,0 % ( $p < 0,05$ ) и содержание ВЖТ выше на 90,1 % ( $p < 0,05$ ), по уровню ИЛ-19 статистически значимых различий не отмечено ( $p > 0,05$ ) (табл. 3). В группе 3С по отношению к группе 2С выявлено, что концентрация ФНО-α ниже на 13,2 % ( $p < 0,05$ ), ИЛ-15 ниже на 19,9 % ( $p < 0,05$ ), ИЛ-19 выше на 9,9 % ( $p < 0,05$ ) и содержание ВЖТ ниже на 65,3 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 3

#### Процентное содержание висцеральной жировой ткани и концентрация цитокинов в сыворотке крови крыс на 90-е сутки исследования

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ФНО-α, пг/мл	18,60 (17,65–19,76)	21,63 (19,92–26,56)	18,96 (17,89–21,45)
KW = 17,63, p = 0,0001; p <sub>1-2</sub> = 0,0002; p <sub>1-3</sub> > 0,9999; p <sub>2-3</sub> = 0,0045			
ИЛ-15, пг/мл	49,98 (42,13–52,53)	65,55 (54,00–70,62)	54,23 (44,61–62,39)
KW = 15,47, p = 0,0004; p <sub>1-2</sub> = 0,0003; p <sub>1-3</sub> = 0,4348; p <sub>2-3</sub> = 0,0446			
ИЛ-19, пг/мл	19,59 (19,00–21,53)	19,71 (19,39–19,87)	21,77 (19,93–24,43)
KW = 9,817, p = 0,0074; p <sub>1-2</sub> > 0,9999; p <sub>1-3</sub> = 0,0312; p <sub>2-3</sub> = 0,0134			
ВЖТ, %	0,50 (0,35–0,58)	1,32 (1,13–1,70)	0,67 (0,58–0,73)
KW = 47,82, p < 0,0001; p <sub>1-2</sub> < 0,0001; p <sub>1-3</sub> = 0,0061; p <sub>2-3</sub> = 0,0004			

Примечание: при  $p < 0,05$  принимали альтернативную гипотезу о наличии статистически значимых межгрупповых различий; при  $p > 0,05$  принимали нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий.

На 90-е сутки HFFD тенденция в отношении содержания ВЖТ также сохраняется. Выявленные изменения могут свидетельствовать о положительном влиянии длительного применения ТЭС-терапии в отношении висцерального ожирения. На это косвенно указывает то, что в группе 3 уровень ФНО-α также не отличается от группы 1 (контроль), и уровень ИЛ-19 остается также выше, чем в группе 2. Наблюдаемый стойкий умеренный рост концентрации ИЛ-15 в группе 2 по отношению к группам 1 и 3 косвенно подтверждает развитие провоспалительных и проатерогенных изменений в сосудистой стенке [19].

#### Внутригрупповой анализ показателей за период наблюдения

При анализе процентного содержания ВЖТ (A vs C) выявлен статистически значимый рост по-

казателя в группе 2 на 62,9 % ( $p < 0,05$ ). В группах 1 и 3 статистически значимых изменений не отмечено ( $p > 0,05$ ) (табл. 4). Отсутствие прироста содержания ВЖТ в группе 3 за период исследования указывает в пользу наличия положительного влияния длительного применения ТЭС-терапии в отношении висцерального ожирения на фоне диеты HFFD.

При анализе содержания ИЛ-19 (A vs C) выявлен статистически значимый рост показателя в группе 2 на 4,3 % ( $p < 0,05$ ) и снижение на 28,2 % ( $p < 0,05$ ) в группе 3. В группе 1 статистически значимых изменений ИЛ-19 не отмечено ( $p > 0,05$ ) (табл. 4). Выявленная долгосрочная тенденция косвенно указывает на прогрессирование хронического системного «low-grade»-воспаления на фоне HFFD в группе 2, несмотря на выраженную противовоспалительную ак-

тивность и протекторные в отношении инсулинорезистентности и стеатогепатоза свойства, умеренное повышение ИЛ-19 характерно также для хронических воспалительных заболеваний [20].

При анализе содержания ИЛ-15 и ФНО- $\alpha$  статистически значимых изменений показателей не отмечено ни в одной из исследованных групп ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

Таблица 4

**Внутригрупповой анализ процентного содержания висцеральной жировой ткани и концентрации цитокинов в сыворотке крови крыс за период исследования**

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	KW = 6,020 $p = 0,0493$ $p_{A-B} = 0,1054$ $p_{A-C} > 0,9999$	KW = 3,445 $p = 0,1786$ $p_{A-B} = 0,1376$ $p_{A-C} = 0,0290$	KW = 4,763 $p = 0,0924$ $p_{A-B} = 0,5155$ $p_{A-C} = 0,0582$
ИЛ-15, пг/мл	KW = 4,753 $p = 0,0929$ $p_{A-B} = 0,3785$ $p_{A-C} = 0,0610$	KW = 1,743 $p = 0,4183$ $p_{A-B} = 0,4712$ $p_{A-C} > 0,9999$	KW = 4,301 $p = 0,1164$ $p_{A-B} = 0,1675$ $p_{A-C} > 0,9999$
ИЛ-19, пг/мл	KW = 1,658 $p = 0,4365$ $p_{A-B} > 0,9999$ $p_{A-C} = 0,4364$	KW = 24,60 $p < 0,0001$ $p_{A-B} = 0,0002$ $p_{A-C} < 0,0001$	KW = 6,642 $p = 0,0361$ $p_{A-B} = 0,0948$ $p_{A-C} = 0,0313$
ВЖТ, %	KW = 24,94 $p < 0,0001$ $p_{A-B} < 0,0001$ $p_{A-C} > 0,9999$	KW = 29,06 $p < 0,0001$ $p_{A-B} > 0,9999$ $p_{A-C} < 0,0001$	KW = 0,5195 $p = 0,7712$ $p_{A-B} = 0,9540$ $p_{A-C} > 0,9999$

Примечание: при  $p < 0,05$  принимали альтернативную гипотезу о наличии статистически значимых межгрупповых различий; при  $p > 0,05$  принимали нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий; А, В, С – подгруппы по срокам эвтаназии и забору материала на 30, 60 и 90-е сутки соответственно.

**Множественный линейный регрессионный анализ**

В ходе множественного линейного регрессионного анализа по переменной концентрации ФНО- $\alpha$  показана статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) в отношении умеренного вклада угловых коэффициентов регрессии предиктивных переменных концентрации ИЛ-19, диеты, ТЭС-терапии и срока наблюдения (табл. 5).

Положительные значения угловых коэффициентов регрессии предиктивных переменных диеты и срока наблюдения показывают наличие прямой связи с переменной концентрации ФНО- $\alpha$  (табл. 5), что находит подтверждение в приведенных ранее данных (табл. 1–3).

Таблица 5

**Множественный линейный регрессионный анализ зависимости сывороточной концентрации ФНО- $\alpha$  от процентного содержания висцеральной жировой ткани, концентрации ИЛ-15 и ИЛ-19, диеты, применения ТЭС-терапии, срок наблюдения**

Показатель	$\beta$	SE	95 % ДИ	t	p
ВЖТ, %	-0,055	0,735	-1,506–1,397	0,074	0,9410
ИЛ-15	0,023	0,017	-0,011–0,057	1,330	0,1854
ИЛ-19	-0,168	0,060	-0,287–-0,048	2,781	0,0060
Диета	2,710	0,574	1,577–3,843	4,722	< 0,0001
ТЭС-терапия	-1,715	0,619	-2,938–-0,493	2,770	0,0062
Срок наблюдения	0,540	0,234	0,077–1,003	2,302	0,0225

Примечание:  $\beta$  – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка среднего; 95 % ДИ – доверительный интервал; t – значение Т статистики; при  $p < 0,05$  отклоняли нулевую гипотезу о равенстве коэффициента регрессии нулю.

Отрицательные значения угловых коэффициентов регрессии предиктивных переменных ТЭС-терапии и ИЛ-19 указывают на наличие обратной связи с переменной концентрации ФНО- $\alpha$  (табл. 5), что также подтверждается приведенными ранее данными (табл. 1–3). Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимости ( $p > 0,05$ ) в отношении вклада угловых коэффициентов регрессии предиктивных переменных процентного содержания ВЖТ и ИЛ-15 (табл. 5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что применение транскраниальной электростимуляции на фоне диеты, обогащенной фруктозой и жиром, сопровождается снижением процентного содержания висцеральной жировой ткани, сывороточной концентрации ФНО- $\alpha$  и ростом уровня ИЛ-19, по сравнению с крысами группы 2 находящи-

мися на той же диете, но без сеансов электростимуляции. Обращает на себя внимание, что по мере увеличения продолжительности исследования в группе 2 уровень интерлейкина-19 в сыворотке крови возрастает, в то же время в группе 3 наблюдается обратная тенденция. Выявлена обратная зависимость между предиктивными переменными ТЭС-терапии, интерлейкина-19 с переменной фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Полученные данные также могут свидетельствовать в пользу того, что в случае HFFD в эксперименте у крыс ИЛ-15 нельзя однозначно рассматривать в качестве ключевого фактора, ассоциированного со снижением содержания ВЖТ.

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

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

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cordain L., Eaton S.B., Sebastian A. et al. Origins and evolution of the Western diet: Health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):341–354.
2. Kopp W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:2221–2236.
3. Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity.* 2019;51(5):794–811.
4. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596–e646.
5. Sotos-Prieto M., Bhupathiraju S.N., Mattei J. et al. Changes in diet quality scores and risk of cardiovascular disease among US men and women. *Circulation.* 2015;132(23):2212–2219.
6. Stonerock G.L., Blumenthal J.A. Role of counseling to promote adherence in healthy lifestyle medicine: strategies to improve exercise adherence and enhance physical activity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(5):455–462.
7. De Oliveira C., de Freitas J.S., Macedo I.C. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in obese rats. *Neuropeptides.* 2019;73:1–10.
8. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В. и др. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. С. 58.
9. Токарева С.В., Прилепа С.А., Купеев Р.В. Перспективы применения транскраниальной электростимуляции в лечении сахарного диабета 2 ст. с ожирением: краткое сообщение // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. Т. 15, № 2. С. 6–9. DOI 10.24412/2075-4094-2021-2-1-1.
10. Mazzoli A., Spagnuolo M.S., Gatto C. et al. Adipose tissue and brain metabolic responses to western diet – Is there a similarity between the two? *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):786.
11. Бирulina Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е. и др. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты // Бюллетень сибирской медицины. 2020. Т. 19, № 4. С. 14–20. DOI 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20.
12. Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И. и др. Эффективность ТЭС-терапии для купирования тревогоподобного поведения и моторных нарушений у крыс с экспериментальной моделью паркинсонизма // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 9. С. 91–96. DOI 10.17116/jnevro201911909191.

## REFERENCES

1. Cordain L., Eaton S.B., Sebastian A. et al. Origins and evolution of the Western diet: Health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):341–354.
2. Kopp W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:2221–2236.
3. Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity.* 2019;51(5):794–811.
4. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596–e646.
5. Sotos-Prieto M., Bhupathiraju S.N., Mattei J. et al. Changes in diet quality scores and risk of cardiovascular disease among US men and women. *Circulation.* 2015;132(23):2212–2219.
6. Stonerock G.L., Blumenthal J.A. Role of counseling to promote adherence in healthy lifestyle medicine: strategies to improve exercise adherence and enhance physical activity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(5):455–462.
7. De Oliveira C., de Freitas J.S., Macedo I.C. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in obese rats. *Neuropeptides.* 2019;73:1–10.
8. Zanin S.A., Kade A.Kh., Kadomtsev D.V. et al. TEBS-therapy. Current state of the problem. *Modern Problems of Science and Education.* 2017;(1):58. (In Russian).
9. Tokareva S.V., Prilepa S.A., Kupeev R.V. Prospects for the application of transcranial electrical stimulation in treatment of diabetes mellitus stage 2 with obesity (brief report). *Journal of New Medical Technologies, eEdition.* 2021;15(2):6–9. DOI 10.24412/2075-4094-2021-2-1-1. (In Russian).
10. Mazzoli A., Spagnuolo M.S., Gatto C. et al. Adipose tissue and brain metabolic responses to western diet – Is there a similarity between the two? *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):786.
11. Birulina Yu.G., Ivanov V.V., Buyko E.E. et al. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(4):14–20. DOI 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20. (In Russian).
12. Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I. et al. The efficacy of TES-therapy for treatment of anxiety-like behavior and motor disorders in rats with an experimental model of parkinsonism. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(9):91–96. DOI 10.17116/jnevro201911909191. (In Russian).

13. Tekus E., Miko A., Furedi N. et al. Body fat of rats of different age groups and nutritional states: assessment by micro-CT and skinfold thickness. *J Appl Physiol* (1985). 2018;124(2):268–275.
14. Moreno-Fernández S., Garcés-Rimón M., Vera G. et al. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients*. 2018;10(10):1502.
15. Бирулина Ю.Г., Воронкова О.В., Иванов В.В. и др. Маркеры системного воспаления у крыс в модели диет-индуцированного метаболического синдрома // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2022. № 4. С. 43–49.
16. Kouli G.M., Panagiotakos D.B., Kyrou I. et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(10):881–889.
17. Kawai T., Petre-Sullivan R., Autieri M. et al. IL-19 preserves the metabolic activity of adipocytes in obesity. *Circulation*. 2021;144(Suppl\_1):A14057.
18. Shi J., Fan J., Su Q. et al. Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:703.
19. Guo L., Liu M.F., Huang J.N. et al. Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med*. 2020;24(13):7094–7101.
20. Azuma Y.T., Fujita T., Izawa T. et al. IL-19 contributes to the development of nonalcoholic steatohepatitis by altering lipid metabolism. *Cells*. 2021;10(12):3513.
13. Tekus E., Miko A., Furedi N. et al. Body fat of rats of different age groups and nutritional states: assessment by micro-CT and skinfold thickness. *J Appl Physiol* (1985). 2018;124(2):268–275.
14. Moreno-Fernández S., Garcés-Rimón M., Vera G. et al. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients*. 2018;10(10):1502.
15. Birulina Yu. G., Voronkova O. V., Ivanov V. V. et al. Systemic inflammation markers of diet-induced metabolic syndrome in rat model. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2022;(4):43–49. (In Russian).
16. Kouli G.M., Panagiotakos D.B., Kyrou I. et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(10):881–889.
17. Kawai T., Petre-Sullivan R., Autieri M. et al. IL-19 preserves the metabolic activity of adipocytes in obesity. *Circulation*. 2021;144(Suppl\_1):A14057.
18. Shi J., Fan J., Su Q. et al. Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:703.
19. Guo L., Liu M.F., Huang J.N. et al. Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med*. 2020;24(13):7094–7101.
20. Azuma Y.T., Fujita T., Izawa T. et al. IL-19 contributes to the development of nonalcoholic steatohepatitis by altering lipid metabolism. *Cells*. 2021;10(12):3513.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****Е.А. Чабанец** – соискатель.**А.Х. Каде** – доктор медицинских наук, профессор.**О.В. Цымбалов** – доктор медицинских наук, профессор.**А.И. Трофименко** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник.**Г.Г. Ким** – ординатор.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****E. A. Chabanets** – Candidate.**A. Kh. Kade** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.**O. V. Tsymbalov** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.**A. I. Trofimenko** – Candidate of Sciences (Medicine), Researcher.**G. G. Kim** – Medical Resident.